



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

60 лет



- **Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии**
- **Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов**
- **К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями**



ИЛ-17 - ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ17 - ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med* 2012;18:1018-9; 4. van Tok M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravallesse EM. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16; 6. Shaw AT, Gravallesse EM. *Semin Cell Dev Biol* 2016;49:2-10; 7. Rahman MS, et al. *Bone Res*. 8. Alice B, et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.08>. 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: / annrheumdis-2016-209730 <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018 . 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).<http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
420270/GenMed/A4/03.22/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2022;
60(2)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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. Галущко – 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,
2022;60(2):127–255
© 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 29.04.2022
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

- Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии 131
Е.Л. Насонов, Т.В. Коротаева

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов 149
А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, А.С. Потапова, Е.В. Матьянова, А.С. Семашко, А.О. Бобкова, Е.С. Филатова, В.Н. Амирджанова, С.И. Глухова, Е.Г. Зоткин, А.М. Лиля
- Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита 157
В.Н. Сороцкая, А.О. Плахова, Б.Б. Халмурадова, Д.Ш. Вайсман, Р.М. Балабанова
- К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями 162
М.Ф. Бекетова, В.В. Бабак, М.Д. Супрун, Т.В. Бекетова, О.А. Георгинова

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Обзор рекомендаций American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation по лечению системных васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточного артериита и артериита Такаюсу) 165
Т.В. Бекетова, И.Ю. Попов, В.А. Зеленов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Частота воспалительных изменений энтезисов и синовиальных структур у больных псориазом по данным клинического осмотра и ультразвукового исследования 174
А.В. Петров, О.А. Притуло, Л.В. Соколова, А.А. Петров
- Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите 181
А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов
- Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориазическим артритом 188
Л.Д. Воробьева, Е.Ю. Логинова, Ю.Л. Корсакова, Е.Е. Губарь, П.О. Тремаскина, Т.В. Коротаева

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19 195
Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему 205
А.А. Гаранин, Н.Л. Новичкова, П.А. Лебедев
- Поражение респираторного тракта при болезни Шёгрена, фокус на интерстициальное заболевание легких 214
Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, И.О. Аветисов, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Л.П. Ананьева

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Консервативное лечение острых повреждений задней крестообразной связки у спортсменов 228
А.Р. Зарипов, А.П. Афанасьев, Н.Е. Магнитская, М.С. Рязанцев, А.Н. Логвинов, Д.О. Ильин, Ж.Ю. Пилипсон, А.В. Фролов, М.Н. Майсигов, А.В. Королев, Ф.Л. Лазко, А.А. Ахпашев
- Что может повлиять на результат медиальной открывающей угол высокой тибиальной остеотомии? 233
В.Е. Бялик, С.А. Макаров, М.А. Макаров, Е.И. Бялик, В.А. Нестеренко, М.Р. Нурмухаметов, Д.В. Капитонов, А.А. Черникова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаюсу (клиническое наблюдение) 242
Г.М. Койлубаева, А.Ш. Сарыбаев, А.М. Болотбекова, Т.В. Дубинина, Е.Л. Насонов, Ф.С. Джузенова, М.А. Чукубаев, З.Э. Турдукулов, К.А. Джайлобаева
- Фосфоническая форма остеомаляции у пациента с опухолью, продуцирующей фактор роста фибробластов 23 249
А.С. Пушкарева, Е.Е. Бибик, А.К. Еремкина, М.В. Дегтярев, Н.Г. Мокрышева

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. 131
Evgeny L. Nasonov, Tatiana V. Korotaeva

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus disease pandemic: data from a telephone survey of 254 patients 149
Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Alena S. Potapova, Elena V. Matyanova, Anna S. Semashko, Anastasia O. Bobkova, Ekaterina S. Filatova, Vera N. Amirjanova, Svetlana I. Glukhova, Evgeniy G. Zotkin, Alexander M. Lila
- Effect of COVID-19 coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis 157
Valentina N. Sorotskaya, Anzhela O. Plakhova, Bahar B. Halmuradova, David S. Vaisman, Rimma M. Balabanova
- On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases. 162
Mariya F. Beketova, Valeriya V. Babak, Marina D. Suprun, Tatiana V. Beketova Olga A. Georginova

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Review of guideline for the management of large vessel vasculitis presented in 2021 by the American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation 165
Tatiana V. Beketova, Ivan Yu. Popov, Vasily A. Zelenov

ORIGINAL RESEARCH

- Correlation of enthesial and synovial inflammation in patients with psoriatic arthritis: Data of clinical and ultrasonographic study 174
Andrey V. Petrov, Olga A. Pritulo, Lyudmila V. Sokolova, Alexey A. Petrov
- Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients 181
Anastasia S. Avdeeva, Mariya V. Cherkasova, Evgeny L. Nasonov
- Validation of the PsAID-12 Russian questionnaire in patients with psoriatic arthritis 188
Lyubov D. Vorobyeva, Elena Yu. Loginova, Yuliya L. Korsakova, Elena E. Gubar, Polina O. Tremaskina, Tatiana V. Korotaeva

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19 195
Evgeny L. Nasonov, Anastasia S. Avdeeva

REVIEWS AND LECTURES

- Prospects of anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout: A vector from the past to the future 205
Andrey A. Garanin, Nadezhda L. Novichkova, Petr A. Lebedev
- Respiratory tract involvement in primary Sjögren's syndrome, focus on interstitial lung disease 214
Bogdan D. Chaltsev, Vladimir I. Vasilyev, Ivan O. Avetisov, Anna V. Torgashina, Evgeniya V. Sokol, Yulia I. Khvan, Lidia P. Ananyeva

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Primary conservative treatment PCL rupture in athletes 228
Aziz R. Zaripov, Alexey P. Afanasiev, Nina E. Magnitskaya, Mikhail S. Ryazantsev, Alexey N. Logvinov, Dmitriy O. Ilyin, Zhanna Yu. Pilipson, Alexander V. Frolov, Musa N. Maysigov, Andrey V. Korolev, Fedor L. Lazko, Alexander A. Akhpashev
- What can influence the outcome of open wedge high tibial osteotomy? 233
Valerii E. Bialik, Sergey A. Makarov, Maxim A. Makarov, Evgeny I. Bialik, Vadim A. Nesterenko, Maxim R. Nurmukhametov, Daniil V. Kapitonov, Anastasia A. Chernikova

CLINICAL OBSERVATION

- Persistent effect of tocilizumab in refractory Takayasu's arteritis (clinical observation). 242
Gulazik M. Koilubaeva, Akpay Sh. Sarybaev, Altynay M. Bolotbekova, Tatiana V. Dubinina, Evgeny L. Nasonov, Fatima S. Dzhusenova, Marat A. Chukubaev, Zamirbek E. Turdukulov, Klara A. Dzhailobaeva
- Phosphopenic form of osteomalacia in a patient with FGF23 producing tumor 249
Anastasia S. Pushkareva, Ekaterina E. Bibik, Anna K. Eremkina, Mikhail V. Degtyarev, Natalia G. Mokrysheva

Искусство в каждом движении



Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для
терапии ревматоидного артрита¹, блокирующий
цитокин, а не рецептор²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП-006218 от 21.05.2020, внесение изменений в инструкцию от 05.03.2021 и 01.06.2021

Международное непатентованное название (МНН): олокизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания к применению:** терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID 19) средне-тяжелого и тяжелого течения. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее часто встречающимися реакциями были повышение активности печеночных трансаминаз и ферментов, повышенные показатели функциональных проб печени; инфекции (латентный туберкулез; фарингит; конъюнктивит); лейкопения, нейтропения; тромбоцитопения, гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; гиперлипидемия, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, билирубина; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, дерматит); гипертензия; диарея, боль в животе; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции. **Срок годности:** 3 года.

ИЛ-интерлейкин

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов др.)

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories/253?name_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакологии)

² Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gellinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapacki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шой С., Борн Т., Майер С., Кэррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Поппупл А., Адамс Р., Байкер Т., Рапекки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130. Моноклональные антитела 2014 май-июнь; 6(3):774-82)

Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol*. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май;16(5):448-57)

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не являясь инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGIA_19.01.2022.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506 Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru. Производитель: Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20





rheumatolog.ru
rheumacongress.ru

II Всероссийский Конгресс с
международным участием
**“Аутоиммунитет и
аутовоспаление”**

23-25 июня
2022г.
Москва

Очное участие:
г. Москва, ул.Лесная,
15
Холидей Инн Лесная

Онлайн участие:
rheumacongress.ru



Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.В. Коротаева¹

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

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

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

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

Поступила 27.01.2022
Принята 04.03.2022

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, центральные медицинские проблемы этой патологии – восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня – далеки от разрешения. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармако-терапии ИВРЗ, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – Янус-киназа (JAK, Janus kinase). Рассмотрены современные достижения, тенденции и рекомендации, касающиеся применения ингибиторов JAK в лечении ИВРЗ и COVID-19.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориазический артрит, цитокины, ингибиторы JAK, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, COVID-19

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148.

JANUS KINASE INHIBITORS IN IMMUNOINFLAMMATORY DISEASES: 10 YEARS OF CLINICAL PRACTICE IN RHEUMATOLOGY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Tatiana V. Korotaeva¹

Despite great advances in the diagnosis and treatment of Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), which have led to a significant improvement in the prognosis in many patients, the central medical problems of this pathology – restoring the quality of life and reducing mortality to the population level – are far from being resolved.

This served as a powerful stimulus for the study of new approaches to the pharmacotherapy of IMIDs, one of which is associated with the discovery of targets for small-molecule therapeutics that inhibit intracellular “signaling” molecules JAKs (Janus kinases). The current achievements, trends and recommendations regarding the use of JAK inhibitors in the treatment of IMIDs and also in the hyper-response phase of COVID-19 are reviewed.

Key words: immune-mediated inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, cytokines, JAK inhibitors, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, COVID-19

For citation: Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148

Введение

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), которые на основе ведущих механизмов патогенеза условно классифицируются на аутоиммунные, аутовоспалительные и смешанного генеза (mixed pattern) [1, 2], характеризуются хроническим, прогрессирующим течением, часто поражают лиц молодого и среднего возраста, их частота в популяции колеблется от 3% до 7%. В спектре ИВЗ особое место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ). К основным формам ИВРЗ относят ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), включающие анкилозирующий спондилит (АС) и псориазический артрит (ПсА), а также системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани: системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), системные васкулиты (СВ), синдром/болезнь Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ). Эти заболевания существенно различаются

по спектру клинических проявлений, патогенетическим механизмам и подходам к лечению, но имеют некоторые общие характеристики, выявление и расшифровка природы которых имеют огромное значение для понимания фундаментальных механизмов развития иммуновоспалительной патологии человека в целом [3, 4]:

- Генетическая предрасположенность, определяющая «чувствительность» к факторам внешней среды (вирусные инфекции, курение, пародонтоз, ожирение, биомеханический и психический стрессы), нарушению процессов иммунорегуляции и развитию воспаления.

- Неконтролируемый «провоспалительный» иммунопатологический процесс, определяющий универсальную эффективность противовоспалительной (глюкокортикоиды и др.) терапии, но характеризующийся уникальным «цитокиновым» автографом для каждой нозологической формы, диктующей необходимость ее персонализации.

- Высокая частота коморбидной патологии, связанной с неконтролируемым воспалением: склонность к вирусным и бактериальным инфекциям, раннее ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов и патологии миокарда, поражение центральной нервной системы (депрессия, усталость, нарушение восприятия боли при артритах), остеопоротические переломы костей скелета и др.

- Ухудшение качества и сокращение продолжительности жизни.

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов ИВРЗ, послужил основой для разработки широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (мАТ) или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы [5–7].

В ряду достижений в инновационной терапии ИВРЗ особое место занимает создание препаратов нового класса – ингибиторов Янус-киназ (JAK, Janus kinase) [8, 9] которые в 2022 году отмечают 10-летний юбилей применения в ревматологии [10–12].

Механизм действия ингибиторов JAK

Материалы, касающиеся молекулярных механизмов действия ингибиторов JAK, суммированы в серии обзоров [10–14]. В общем виде они заключаются в модуляции внутриклеточной сигнализации более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, которые, связываясь с клеточными цитокиновыми рецепторами типов I и II, интегрированными с молекулами сигнального пути JAK–STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), принимают участие в поляризации T- и B-клеточного иммунного ответа, развитии воспаления, контроле гемопоэза, адипогенезе и клеточной пролиферации. Молекулярной «мишенью», лежащей в основе механизма действия этих препаратов, является обратимая ингибция различных изоформ JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2)). К основным представителям класса ингибиторов JAK относятся: тофацитиниб (ТОФА), блокирующий JAK1/JAK3; барицитиниб (БАРИ), блокирующий JAK1/JAK2; упадацитиниб (УПА), блокирующий JAK1>JAK2, JAK3. К общим (класс-специфическим) фармакологическим характеристикам ингибиторов JAK относятся быстрое развитие и прекращение противовоспалительного, иммуномодулирующего и анальгетического эффектов после назначения и отмены препаратов. В зависимости от селективности ингибиторов JAK подразделяются на неселективные (блокируют несколько изоформ JAK) и селективные (блокируют преимущественно одну изоформу JAK). Следует подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелируется с предполагаемой клинической эффективностью и развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зависит от дозы препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток и, вероятно, от генетического полиморфизма JAK, ассоциирующегося с риском развития различных ИВРЗ [15–18]. Например, по данным клеточных методов (*in vitro*), не только ТОФА, но и селективный ингибитор JAK1 УПА является наиболее мощным ингибитором JAK1/JAK3-цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 15, ИЛ-21), неселективные ингибиторы JAK (ТОФА

и БАРИ) и УПА в равной степени подавляют JAK1/JAK2- и JAK2/TYK2-цитокины – ИЛ-3, гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ). При этом ТОФА оказался самым мощным ингибитором Г-КСФ (JAK2/TYK2). Все ингибиторы JAK блокируют JAK1/JAK2-зависимые цитокины – ИЛ-6, ИФН γ , JAK1/TYK2 – ИЛ-10, ИФН α . При этом ТОФА более «сильно» ингибирует ИЛ-6, ИФН γ и ИЛ-10, чем УПА и БАРИ. На клеточном уровне ингибиторы JAK модулируют дифференцировку B-клеток, плазмбластов, T-helper-1 (Th1) клеток, Th17-клеток и способность дендритных клеток (ДК) стимулировать T-клетки [19–21]. Хотя сигнализация нескольких патогенетически значимых при ИВЗ цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-1 α/β и ИЛ-17, не опосредуется JAK–STAT, их конечные биологические эффекты могут напрямую (или опосредованно) быть связаны с JAK-зависимыми цитокинами как на молекулярном уровне (взаимодействие с сигнальными путями этих цитокинов), так и в рамках регуляции «цитокиновой» сети. Например, при РА на фоне лечения УПА снижение активности воспаления ассоциируется с нормализацией концентрации широкого спектра цитокинов – как связанных (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФН γ , ИФН α , ГМ-КСФ), так и не связанных (ИЛ-1, ИЛ-18, ФНО- α) с сигнальным путем JAK–STAT, а также хемокинов (CCL23, CCL7), матриксной металлопротеиназы 3 и S100A12 (S100 calcium-binding protein A12), участвующих в активации макрофагов, миелоидных клеток и лимфоцитов [22]. В другом исследовании у пациентов с РА, получавших лечение УПА, в образцах цельной крови (Affymetrix Clarion S HT microarray) изучалась экспрессия генов (более 100 транскриптов информационной РНК) различных медиаторов воспаления. Обнаружено подавление экспрессии генов *IFNA*, *IFNB*, *IFNG*, *IL2*, *IL5*, *IL6*, *IL7*, *IL15*, *IL21*, *CSF-2*, *OSM*, *TGFB*, *TNFA*, молекул, участвующих во внутриклеточной сигнализации (*STAT*, *JAK*, *SYK*, *PI3K*, *PRKCA*), сигнального пути, связанного с Toll-подобными рецепторами (*TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR9*) и других компонентов «провоспалительных» путей, участвующих в активации врожденного и приобретенного иммунитета, миграции лейкоцитов, фагоцитарной активности [23]. По данным протеомного анализа (Olink Platform), лечение пациентов с РА УПА приводит к снижению концентрации белковых биомаркеров, ассоциирующихся с функциональной активностью нейтрофилов/макрофагов [24]. Примечательно, что, в отличие от ингибиторов ФНО- α (АДА, адалимумаб), УПА в большей степени влиял на цитокины, участвующие в регуляции T-клеточного иммунного ответа, а АДА – на цитокины, участвующие в активации M1 («воспалительных») макрофагов. У пациентов, получавших лечение УПА, клинический эффект коррелировал со снижением экспрессии *IL17A*, *IL17C*, *CCL11*, *CCL20*, *TIMP4*; у пациентов, получавших лечение АДА, – со снижением экспрессии *IL6*, *TNFRSF1A*, *MMP10*, *IL2RA*, *PLAUR*, *CCL2*, *TNFRSF10C*, *SERPINE1*. Примечательно, что из 184 исследованных белков ни один одновременно не был связан с клиническим эффектом обоих препаратов. Все это вместе взятое указывает как на глобальные, так и на избирательные иммуномодулирующие эффекты ингибиторов JAK, обосновывающие высокую эффективность этих препаратов при широком круге ИВЗ [9, 12, 25, 26].

Клиническая характеристика ингибиторов JAK

В ревматологии ингибиторы JAK классифицируются как «таргетные» синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [27]. Общая характеристика ингибиторов JAK суммирована в таблице 1.

В настоящее время ингибиторы JAK (наряду с ГИБП) включены в международные и национальные рекомендации по лечению РА при недостаточной эффективности метотрексата (МТ) и других стандартных БПВП [32–34], ПсА (ТОФА, УПА) [35] и язвенного колита (ТОФА) [36–38].

Ревматоидный артрит

Хотя прямых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), касающихся сравнений ингибиторов JAK при РА не проводилось, метаанализы данных РКИ свидетельствуют о том, что в рамках их универсальных класс-специфических эффектов эти препараты обладают

следующими основными характеристиками: примерно одинаковая эффективность (по всем стандартным конечным точкам оценки активности воспаления, боли и качества жизни пациентов) и безопасность при раннем и развернутом РА (в комбинации с МТ); более высокая эффективность в сравнении с ингибиторами ФНО- α (АДА) при использовании в виде монотерапии; замедление прогрессирования деструкции суставов; преодоление резистентности к одному или нескольким ГИБП, включая ингибиторы ФНО- α , мАТ к рецепторам ИЛ-6 (ТЦЗ, тоцилизумаб) и блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт) [29–31, 39–41]. При этом у пациентов с РА, резистентных к терапии стандартными БПВП, при назначении ингибиторов JAK, показатель NNT (number needed to treat) составляет ≤ 10 , что свидетельствует о хороших клинических и фармакоэкономических характеристиках терапии этими препаратами [42]. В рамках реализации стратегии «лечение до достижения цели» [43] представляют интерес исследования,

Таблица 1. Общая характеристика ингибиторов JAK, зарегистрированных в России [28–31]

Характеристики	Упадацитиниб (Rinvoq)	Тофацитиниб (Xeljanz)	Барицитиниб (Olmiant)
Ингибция JAK	JAK1>JAK2, JAK3	JAK1>JAK3>JAK2> TYK2	JAK1/JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Зарегистрированные показания	Ревматоидный артрит Псориатический артрит Анкилозирующий спондилит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит (ювенильный псориатический артрит >2 лет) Язвенный колит Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (>2 лет)	Ревматоидный артрит Атопический дерматит COVID-19
Клинические рекомендации	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит
ЖВНЛП в России	Включен	Включен	Включен
Фармакокинетика	Tmax – 2–4 ч; t1/2 – 8–14 ч	Tmax 0,5–1 ч; t1/2 – 3,3 ч	Tmax 2–4 ч; t1/2 – 8–14 ч
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол)	Ингибиторы OAT3 и CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)
Почечная недостаточность	При мягкой/умеренной ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН данные отсутствуют.	При мягкой (КК 50–89 мл/мин и умеренной (КК 30–49 мл/мин) ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН (КК<30 мл/мин) доза не должна превышать 5 мг/сут.	1 мг 1 раз в день при КК 30–60 мл/мин. Не рекомендуется при КК<30 мл/мин.
Печеночная недостаточность	При мягкой (Child Pugh A) и умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется.	При мягкой (Child Pugh A) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности рекомендуется доза 5 мг/день. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется.	При мягкой (Child Pugh A) и умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется.
Нежелательные лекарственные реакции	Частые: инфекция верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка. Редкие: тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных параметров, эмбрио-фетальная токсичность. Очень редкие: кардиоваскулярные катастрофы.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, тошнота, рвота, боли в животе, гастрит, сыпь, увеличение массы тела, анемия, лейкопения, увеличение концентрации печеночных трансаминаз. Редкие: туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, целлюлит, вирусный гастроэнтерит, увеличение креатинина, ХС, ЛНП.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, пневмония, тромбоцитоз. Редкие: лейкопения, увеличение КФК, триглицеридов, увеличение массы тела.

Примечание: JAK – Янус-киназа (Janus kinase); ЖВНЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; Tmax – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови; t1/2 – период полувыведения; ХПН – хроническая почечная недостаточность; КК – клиренс креатинина; HZ – herpes zoster; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; КФК – креатинфосфокиназа

касающиеся оптимизации терапии после достижения ремиссии [44]. Хотя после отмены (или снижения дозы) ингибиторов JAK (ТОФА и БАРИ) более чем у половины пациентов с РА, достигших ремиссии (или низкой активности), наблюдается обострение заболевания [45–49], повторное назначение этих препаратов приводит к быстрому восстановлению ремиссии. С другой стороны, имеются данные о сохранении ремиссии, достигнутой на фоне комбинированной терапии ингибиторами JAK и МТ, после отмены МТ (исследование ORAL Shift) [50, 51].

По нашим данным, полученным в рамках регистра ОРЕЛ, в который были включены 347 пациентов с РА, лечение ТОФА (в течение 12 недель) ассоциировалось со снижением активности заболевания, ремиссия достигнута у 13,2% пациентов, а низкая активность – у 10,6% пациентов. Примечательно, что эффективность терапии ТОФА не зависела от предшествующего приема ГИБП [52].

Спондилоартриты и псориатический артрит

При СпА ингибиторы JAK (ТОФА и УПА) обладают сходной эффективностью с ГИБП, используемыми для лечения ПсА (мАТ к ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-23) [53, 54] и АС (мАТ к ФНО- α и ИЛ-17) [54–56]. Данные, касающиеся эффективности этих препаратов при АС и ПсА, послужившие основанием для их регистрации для лечения этих заболеваний, суммированы в таблице 2.

У пациентов с активным АС и ПсА, несмотря на стандартную терапию, лечение ТОФА и УПА оказалось высокоэффективным по всем «первичным» и «вторичным» конечным точкам (критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology), показателю 40%-го улучшения по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society) (ASAS40)) и показателем состояния здоровья (HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index), боль, усталость), а также по влиянию на выраженность воспаления позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [54].

Наши данные свидетельствуют о высокой эффективности ТОФА у пациентов с ПсА [64, 65]. Так, у 41 пациента с активным ПсА с недостаточным эффектом предшествующей терапии стандартными БПВП и ГИБП лечение ТОФА приводило к статистически значимому снижению значений всех индексов активности ПсА: DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), DAS28 (Disease Activity Score), МАВ (минимальная активность болезни) и поражения позвоночника: индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)) [64]; по данным другого исследования лечение ТОФА приводило к уменьшению числа пациентов с активным сакроилиитом по данным МРТ [65].

Анальгетический эффект

Наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии при ИВРЗ (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов, и др.) важное значение имеет оценка показателей, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (PRO, patient-reported outcome) [66], к которым в первую очередь относится выраженность боли,

оказывающая значительный негативный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [67, 68]. Примечательно, что при РА и СпА интенсивность боли не всегда напрямую коррелирует с лабораторными и клиническими показателями активности воспаления [69–71]. В то же время, по мнению пациентов, именно быстрый и стойкий контроль боли является наиболее важным показателем эффективности противовоспалительной терапии [72, 73]. В связи с этим представляют интерес данные о том, что лечение БАРИ ассоциируется с более выраженным и быстрым уменьшением интенсивности боли в суставах по сравнению с ингибиторами ФНО- α (АДА) и в меньшей степени зависит от динамики активности воспаления [74, 75]. Сходные данные о быстром анальгетическом эффекте получены при анализе РКИ ТОФА у пациентов с РА, ПсА и АС [76]. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибция JAK сопровождается антиноцицептивным эффектом, только частично зависимым от подавления активности воспалительного процесса [77–79]. По нашим предварительным данным, у пациентов с РА быстрое снижение боли (в пределах 4 недель) на фоне лечения ТОФА ассоциируется с эффективностью терапии через 4–6 месяцев [80]. Механизмы антиноцицептивного эффекта ингибиторов JAK не ясны. Обсуждается значение ингибции ГМ-КСФ (JAK2), участвующего в развитии боли при экспериментальном остеоартрите [81, 82], и ИЛ-6 (JAK1), который играет важную роль в центральной сенситизации (гипералгезия) [83, 84].

Безопасность

По данным РКИ, наблюдательных исследований и регистров, применение ингибиторов JAK характеризуется благоприятным профилем безопасности [85, 86]. Большинство НЛР, возникающих на фоне лечения ингибиторами JAK, предсказуемы, так как связаны с блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза [16, 87]. Поскольку ингибиторы JAK подавляют эффекты цитокинов, принимающих участие в противоинфекционном иммунитете, развитие инфекционных осложнений (в верхних дыхательных путях, мочеполовой системе и желудочно-кишечном тракте) относится к числу наиболее частых НЛР, возникающих на фоне лечения этими препаратами. Однако инфекционные осложнения в большинстве случаев не являются тяжелыми и не приводят к прерыванию лечения. Развитие тяжелых инфекций, в том числе оппортунистических (туберкулез, грибковые инфекции, пневмоцистная пневмония), наблюдается очень редко, их частота сходна с таковой на фоне лечения ГИБП. Исключением является герпетическая инфекция (*herpes zoster*), риск которой выше, чем на фоне лечения ГИБП, особенно при сопутствующем применении глюкокортикоидов и МТ. Развитие герпетической инфекции связывают с блокированием антивирусных эффектов ИФН α / β (JAK1 и JAK3), а также со снижением числа и ослаблением функции естественных киллерных (ЕК) клеток, врожденных (innate) лимфоидных клеток и CD8+ Т-клеток, участвующих в противовирусном иммунитете. Поскольку JAK2 регулирует сигнализацию цитокинов и факторов роста, участвующих в пролиферации и выживаемости гемопоэтических клеток, ингибция JAK2, характерная для БАРИ, ассоциируется с развитием гематологических нарушений

Таблица 2. Эффективность ингибиторов JAK при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите по данным РКИ фаз II/III

РКИ, препарат	Пациенты	Длительность	Результаты
<i>Анкилозирующий спондилит</i>			
ТОФА (2 мг, 5 мг, 10 мг 2 раза в день Фаза II [57])	N=207 (Нью-Йоркские критерии; BASDAI \geq 4; непереносимость/неэффективность \geq 2 НПВП)	16 недель	12 недель ASAS20 ТОФА 2 мг: 51,9% ТОФА 5 мг: 80,8% ТОФА 10 мг: 55,8% ПЛ: 41,2% Статистически значимые отличия ТОФА по сравнению с плацебо отсутствуют
ТОФА (5 мг 2 раза в день) Фаза III [58]	N=105 (Нью-Йоркские критерии; BASDAI \geq 4; непереносимость/неэффективность \geq 2 НПВП)	16 недель	16 недель ASAS20 ТОФА 5 мг: 56,4% ПЛ: 29,4% ($p < 0,0001$)
УПА 15 мг 1 раз в день SELECT AXIS1 (фаза III) [59]	N=187 (Нью-Йоркские критерии; BASDAI \geq 4; непереносимость/неэффективность \geq 2 НПВП)	14 недель	14 недель ASAS20 УПА 15 мг: 52,04% ПЛ: 26,0% ($p < 0,0003$)
<i>Псориатический артрит</i>			
ТОФА (5 мг, 10 мг 2 раза в день) ORAL BROADEN (фаза III) [60]	N=422 (активный ПсА, неадекватный эффект сБПВП, не получали ГИБП)	12 месяцев	3 месяца ACR20 ТОФА 5 мг: 50% ТОФА 10 мг: 61,0% АДА 40 мг: 52% ПЛ: 33% Динамика HAQ ТОФА 5 мг: -0,35 ТОФА 10 мг: -0,4 АДА 40 мг: -0,38 ПЛ: -0,18 Статистически значимые различия ТОФА и АДА по сравнению с плацебо
ТОФА (5 мг, 10 мг 2 раза в день) ORAL BEYOND (фаза III) [61]	N=395 (активный ПсА, неадекватный эффект ингибиторов ФНО- α)	6 месяцев	3 месяца ACR20 ТОФА 5 мг: 50% ТОФА 10 мг: 47% ПЛ: 24% Динамика HAQ ТОФА 5 мг: -0,39 ТОФА 10 мг: -0,35 ПЛ: -0,14 Статистически значимые различия ТОФА по сравнению с плацебо ($p < 0,05 - p < 0,001$)
УПА (15 мг, 30 мг) SEALECT-PSA1 (фаза III) [62]	N=1705 (активный ПсА, неадекватный эффект сБПВП)	24 недели	12 недель ACR20 УПА 15 мг: 70,6% УПА 30 мг: 78,7% АДА 40 мг: 65% ПЛ: 24% $p < 0,01$ (УПА по сравнению с ПЛ) $p < 0,01$ (УПА не уступает АДА) $p < 0,01$ (УПА превосходит АДА)
УПА (15 мг, 30 мг) SEALECT-PSA2 (фаза III) [63]	N=642 (активный ПсА, неадекватный эффект ГИБП)	6 месяцев	3 месяца ACR20 УПА 15 мг: 56,9% УПА 30 мг: 63,8% ПЛ: 24,1% $p < 0,001$ (УПА 15 мг, 30 мг по сравнению с плацебо)

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ТОФА – тофацитиниб; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ASAS20 – 20%-е улучшение по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society); ПЛ – плацебо; УПА – упадацитиниб; ПсА – псориатический артрит; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ACR20 – 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); АДА – адалимумаб; HAQ – Health Assessment Questionnaire; ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

(анемия, нейтропения, тромбоцитопения) [16]. К другим НЛР относятся транзиторное нарушение функции почек, увеличение концентрации печеночных трансаминаз и риск перфорации кишечника. Данные, касающиеся риска венозных тромбозов, на которые обращалось внимание при анализе результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), не нашли достоверного подтверждения в последующих систематических обзорах и метаанализах [88, 89].

Другие иммуновоспалительные заболевания

Одним из субтипов аутовоспалительной патологии является группа заболеваний и синдромов, определяющихся как интерферопатии типа I, которые в свою очередь подразделяются на моногенные и полигенные (спорадические). Напомним, что ИФН I типа (ИФН α и ИФН β) относятся к «провоспалительным» цитокинам, обладающим противовирусной активностью

и многообразными гематологическими и иммунными эффектами [90, 91]. После связывания с гетеродимерным рецептором IFNAR (interferon- α/β receptor) сигнализация этих цитокинов опосредуется JAK1/ТYK2. Это является обоснованием данных клинических исследований, свидетельствующих об эффективности ингибиторов JAK у пациентов с моногенными интерферопатиями I типа: с синдромом CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature), синдромом SAVI (Stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) и синдромом Aicardi Goutieres, а также с семейной ознобленной (chilblain) волчанкой, связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (STimulator of INterferon Genes) [92, 93]. Особый интерес привлекает изучение эффективности ингибиторов JAK при СКВ, а также при ДМ, СШ, ССД, которые рассматриваются как спорадические интерферопатии I типа [94]. Данные, касающиеся эффективности ингибиторов JAK при различных ИВЗ, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Эффективность ингибиторов JAK при различных иммуновоспалительных заболеваниях

Заболевание	Препарат	Характеристика исследования	Основные результаты
СКВ [95]	БАРИ (2 мг, 4 мг 1 раз в день)	РКИ, фаза II	Улучшение артрита и кожной сыпи (БАРИ 4 мг)
СКВ [96]	ТОФА	РКИ, фаза I (n=30)	Статистически значимое улучшение кардиометаболических (уровни ЛВП, ХА, лецитин, частицы; эффлюкс ХС, жесткость артерий и ЭЗВ) и иммунологических (ИФН-автограф, ГНП, NETs) параметров; хорошая переносимость
СКВ [97]	ТОФА (5 мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение (n=10)	Улучшение артрита и кожной сыпи (БАРИ 4 мг)
СКВ [98]	ТОФА (5 мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение (n=1)	Быстрая регрессия диффузной алопеции
ДКВ [99]	ТОФА (5 мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение (n=3)	Улучшение кожных проявлений
Дерматомиозит (взрослые) [100]	БАРИ	Клиническое наблюдение (n=6)	Положительная динамика CDASI
Дерматомиозит (взрослые) [101]	ТОФА	Проспективное, открытое (n=10)	Положительная динамика активности миозита (50%), CDASI, иммунологических маркеров (CXCL9/CXCL10), супрессия ИФН-генов в кожных биоптатах (у 3 из 9)
Ювенильный дерматомиозит [102]	БАРИ	Клиническое наблюдение (n=1)	Снижение активности, уменьшение кальциноза, снижение экспрессии ИФН-генов
Ювенильный дерматомиозит [103]	БАРИ	Клиническое наблюдение (n=3)	Снижение активности, снижение уровня ИФН α
Ювенильный дерматомиозит [104]	БАРИ	Клиническое наблюдение (n=4)	Снижение активности, экспрессии ИФН-генов и концентрации IP-10
Ювенильный дерматомиозит [105]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=2)	Снижение активности, экспрессии ИФН-генов и фосфорилирование STAT1 в Т-клетках и моноцитах
Ювенильный дерматомиозит [106]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=3)	Снижение активности,
Ювенильный дерматомиозит [107]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=7)	Снижение активности или клиническая ремиссия
Артериит Такаюсу [108]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Положительная динамика симптомов и КТ
Лейкоцитокластический васкулит [109]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Исчезновение кожных язв
Системная склеродермия [110]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=10)	Улучшение кожного счета и активности
Системная склеродермия [111]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=33)	Улучшение кожного счета и активности (более выраженное, чем на фоне лечения MT)
Системная склеродермия [112]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Уменьшение выраженности полиартрита
Рецидивирующий полихондрит [113]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Достижение ремиссии
Саркоидоз [114]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Положительная динамика поражения кожи
Узелковый полиартериит [115]	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Клиническое улучшение

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; БАРИ – барицитиниб; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ТОФА – тофацитиниб; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ХА – холестерин-ацетилтрансфераза; ХС – холестерин; ЭЗВ – эндотелий-зависимая вазодилатация; ИФН – интерферон; ГНП – гранулоциты низкой плотности; NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов (neutrophil extracellular traps); ДКВ – дискоидная красная волчанка; CDASI – Cutaneous DM Disease Area and Severity Index; КТ – компьютерная томография; MT – метотрексат

В серии исследований продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK (в том числе топических форм этих препаратов) при различных иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях, включая псориаз, атопический дерматит (атопическая экзема), гнездная алопеция (alopecia areata), витилиго, ладонно-подошвенный пустулез, идиопатическая многоформная эритема, генерализованная морфея с эозинофильным фасциитом, кожный саркоидоз и др. [116, 117].

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19)

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека [118–121]. Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов развивается тяжелая пневмония, реже – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), коагулопатия и потенциально летальная мультиорганный недостаточность [122], которые рассматриваются как проявления COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома («цитокиновый шторм») [123–125], в определенной степени напоминающего синдром активации макрофагов, характерное тяжелое осложнение ИВРЗ [126]. Усиление транскрипции генов медиаторов воспаления и увеличение концентрации JAK-зависимых цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН α/β , ГМ-КСФ) в крови рассматривают как «иммунологический автограф» патологической активации врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитета, выраженность которого в определенной степени коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [127, 128]. Это послужило обоснованием для «репозиционирования» (*drug repurposing*) ингибиторов JAK (наряду с глюкокортикоидами, МАТ к ИЛ-6 и ИЛ-1, ранее специально разработанными для лечения ИВРЗ) для лечения COVID-19 [129–131]. Кроме того, данные биоинформатики, подтвержденные в экспериментальных исследованиях, свидетельствуют о том, что БАРИ может подавлять инфицирование клеток вирусом SARS-CoV-2 за счет специфической блокады киназ семейства NAK (*numb-associated kinases*) – ААК1 (*AP2-associated protein kinase*) и GAK (*cyclin G-associated kinase*), – участвующих в рецептор-опосредованном эндоцитозе вирусов [132, 133]. Эффективность БАРИ у пациентов с COVID-19, проявляющаяся в более быстрой положительной динамике маркеров воспаления, развитии клинического улучшения (респираторный статус, снижение потребности в искусственной вентиляции легких) и снижении летальности, продемонстрирована в трех РПКИ [134–136] и большой серии наблюдательных исследований [137–147]. Эффективность терапии БАРИ не зависела от сопутствующего применения глюкокортикоидов и противовирусной терапии ремдесивиром. Частота НЛП у пациентов, получавших БАРИ, не отличалась от таковой у пациентов, получающих плацебо, включая развитие венозных тромбозов (характерное осложнение COVID-19). Сходные данные в РПКИ [148] и наблюдательных исследованиях получены и при изучении ТОФА [147, 149–151] (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность барицитиниба и тофацитиниба при COVID-19

Препарат	28-дневная летальность	28-дневное прогрессирование (потребность в ИВЛ) или летальность
Барицитиниб [134, 135]	HR=0,65 (95% ДИ: 0,39–1,09)	HR=0,69 (95% ДИ: 0,50–0,95)
	HR=0,57 (95% ДИ: 0,41–0,78)	
Тофацитиниб [148]	HR=0,49 (95% ДИ: 0,15–1,63)	HR=0,63 (95% ДИ: 0,41–0,97)

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; HR – отношение рисков (*hazard ratio*); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Другая важная проблема, относящаяся к применению ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19, связана с риском инфицирования вирусом SARS-CoV-2, характером течения и исходов у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19 [131, 152, 153]. Противовоспалительная терапия, включающая ингибиторы JAK, потенциально может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на течение COVID-19 [129]. С одной стороны, подавляя противовирусный иммунитет (JAK-зависимый синтез ИФН α/β), ингибиторы JAK могут способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19; с другой стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления. Действительно, имеются данные о том, что применение ингибиторов JAK ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19, по крайней мере по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α [154–156], однако по материалам базы данных WHO (*World Health Organization Pharmacovigilance Database*), у пациентов с ИВЗ ($n=980446$) риск заболеть COVID-19 выше на фоне приема ингибиторов ФНО- α , чем на фоне приема ингибиторов JAK (а также МАТ к ИЛ-6Р) [157]. Материалы, касающиеся эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ, получающих лечение ингибиторами JAK, немногочисленны [158]. Предварительные данные свидетельствуют об удовлетворительном эффекте вакцинации в целом, но отмечается тенденция к ее снижению у пациентов пожилого возраста. В предыдущих исследованиях было показано, что лечение ТОФА ассоциируется со снижением эффективности пневмококковой вакцины и отсутствием негативного эффекта на вакцинацию против гриппа [159], в то время как лечение БАРИ ассоциировалось с хорошим эффектом вакцинации против пневмококка, но в то же время наблюдалось снижение ответа на вакцинацию против столбняка [160]. Поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, преимущества вакцинации значительно превосходят потенциальный риск, связанный с развитием НЛР [152, 161].

Рекомендации

Рекомендации, касающиеся практических аспектов применения ингибиторов JAK при ИВЗ, в первую очередь основывающиеся на опыте лечения пациентов с РА, суммированы в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендации EULAR по лечению ИВЗ ингибиторами JAK [162] в модификации [152, 163–166]

Рекомендации	Уровень доказательности	Сила доказательности	
Общие принципы			
A	Формулирование показаний для назначения ингибиторов JAK и цели терапии должно основываться на достижении консенсуса между врачом и пациентом и полном информировании пациентов о потенциальных пользе и риске терапии		
B	Терапевтические подходы к лечению пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями должны соответствовать международным и национальным рекомендациям (алгоритмам), касающимся лечения этих заболеваний		
C	Рекомендации, касающиеся назначения терапии ингибиторами JAK, должны не только содержать информацию о показаниях к назначению препаратов, но и способствовать принятию клиницистами правильного решения об их назначении у конкретного пациента		
D	Рекомендации рассматривают только общие проблемы, связанные с применением ингибиторов JAK, а задача клиницистов – самостоятельно ознакомиться с полной информацией об этих препаратах		
Индивидуальные рекомендации			
I	Показания		
1	Пациенты с ИВЗ (РА, ПсА, АС, ЯК), у которых отсутствует эффект на фоне лечения стандартными БПВП или ГИБП	1a	A
2	Доказательства преимущества какого-либо ингибитора JAK в настоящее время отсутствуют	5	D
II	Доза и сопутствующая терапия		
1	Использовать дозу препаратов, рекомендованную для лечения соответствующих ИВЗ	1a	A
2	Рассмотреть необходимость корректировки дозы ингибиторов JAK у пациентов пожилого возраста (>70 лет) с выраженным нарушением функции почек и печени, коморбидными заболеваниями и риском лекарственных взаимодействий с другими препаратами	2b/5	C/D
3	При РА следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии ингибиторами JAK и стандартными БПВП, если пациент хорошо переносит эту терапию	1a	A
4	Рассмотреть возможность снижения дозы ингибиторов JAK у пациентов с РА, достигших стойкой ремиссии (индексы CDAI или Booleap) и находящихся на поддерживающей терапии стандартными БПВП	1b	A
III	Противопоказания (обратить внимание на инструкции к препаратам)		
1	Тяжелые острые (или хронические) инфекции, включая туберкулез и оппортунистические инфекции	2b/5	B/D
2	Текущие злокачественные новообразования	5	D
3	Тяжелое нарушение функции внутренних органов, например, поражение печени (Child-Pugh C) или тяжелое поражение почек	5	D
4	Беременность и лактация	5	D
5	Рецидивирующие венозные тромбозы (в отсутствие приема антикоагулянтов)	5	D
IV	Обследование до назначения терапии и риски		
1	Анамнез и клинический осмотр	5	D
2	Лабораторное обследование: общий анализ крови, печеночные тесты (трансаминазы), функция почек; уровень липидов через 3 месяца после начала терапии (и до начала терапии, если определение липидов не проводилось в течение предыдущих 12 месяцев); определение КФК не рекомендуется	2b/5	B/D
3	Определение маркеров инфекции вирусом гепатита В (поверхностный антиген гепатита В, антитела к поверхностному антигену гепатита В, антитела к core-антигену гепатита В с/без тестирования ДНК вируса гепатита В). Определение маркеров инфекции вируса гепатита С (антитела к вирусу гепатита С, при положительных результатах – тестирование РНК вируса гепатита С)	5	D
4	Определение вируса иммунодефицита человека в группах высокого риска	5	D
5	Скрининг туберкулезной инфекции согласно национальным рекомендациям	2b	B
6	Оценить статус вакцинации	5	D
7	Оценить риск тромбоза вен голени, особенно при наличии тромбоза в анамнезе	5	D
V	Нежелательные лекарственные реакции		
1	Тяжелые инфекции (сходны с ГИБП), оппортунистические инфекции, включая туберкулез, <i>herpes zoster</i> (риск увеличен по сравнению с ГИБП); риск инфекций может быть снижен при уменьшении дозы или отмене терапии глюкокортикоидами	2b	B
2	Частота злокачественных новообразований не увеличена, за исключением немеланомного рака кожи	2b	B
3	Лимфопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия	2b	B
4	Увеличение риска венозного тромбоза в исследовании безопасности терапии ТОФА (10 мг 2 раза в день) и БАРИ (в РПКИ) при РА	2b	B

Рекомендации	Уровень доказательности	Сила доказательности
5	2b	B
VI Лабораторный и клинический мониторинг на фоне лечения		
1	2b/5	B/D
2	5	D
3	2b/5	B/D
4	5	D
VII Применение ингибиторов JAK у пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении (протезирование суставов)		
1	5	D
VIII Применение ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

Примечание: JAK – Янус-киназа (*Janus kinase*); IB3 – иммуновоспалительные заболевания; РА – ревматоидный артрит; ПсА – псориатический артрит; АС – анкилозирующий спондилит; ЯК – язвенный колит; БВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; CDAI – *Clinical Disease Activity Index*; КФК – креатинфосфокиназа; ТОФА – тофацитиниб; БАРИ – барицитиниб; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

Заключение

Ингибиторы JAK – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, уникальный механизм действия которых связан с обратным подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и которые обеспечивают быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах ИВЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний [9–12, 167], – достойно встречают 10-летний юбилей применения в клинической практике. Более того, в настоящее время проводится большое число РКИ, направленных на расширение показаний для применения ингибиторов JAK при ИВЗ человека (табл. 6).

В наших предыдущих публикациях обсуждались перспективы и нерешенные проблемы применения ингибиторов JAK [9], большинство из которых сохраняют актуальность и в настоящее время. Получены данные, в определенной степени подтверждающие положение о том, что ингибиторы JAK как класс препаратов могут иметь преимущества по сравнению с ГИБП, которые блокируют эффекты только одного «провоспалительного»

цитокина, патогенетическое значение которого при различных субтипах заболеваний и на разных стадиях иммунопатологического процесса при ИВРЗ может существенно различаться [168], и непредсказуемо влияют на продукцию других «провоспалительных» или «антивоспалительных» цитокинов в рамках «цитокиновой сети». С этим могут быть связаны недостаточная эффективность терапии или развитие НЛР, в том числе «парадоксальных», на фоне лечения ГИБП. В качестве примера можно привести осложнение фармакотерапии ингибиторами ФНО-α, определяющееся как «парадоксальный» псориаз, связанный, как полагают, с активацией ИФН-зависимого врожденного иммунного ответа, на фоне блокирования физиологических иммунорегуляторных эффектов ФНО-α [169, 170]. Следует иметь в виду иммуногенность ГИБП, ассоциирующуюся с синтезом антилекарственных антител, обуславливающих «вторичную» неэффективность терапии этими препаратами [171], а также риск реактивации латентной туберкулезной инфекции при применении ингибиторов ФНО-α. Все это вместе взятое, а также данные о более быстром развитии противовоспалительного и анальгетического эффектов соответствует результатам многочисленных исследований,

Таблица 6. Основные РКИ фаз II и III ингибиторов JAK при иммуновоспалительных заболеваниях

Заболевания	Тофацитиниб	Барицитиниб	Упадацитиниб
СКВ/ДКВ	Фаза II (03288324, 03159936)	Фаза III (03843125, 03616964, 03616912)	Фаза II (03978520)
Идиопатические воспалительные миопатии	–	Фаза II (04208464)	–
Системная склеродермия	Фаза II (03274076)	–	–
Спондилоартрит	Фаза III (03738956)	–	Фаза III (04169373)
Анкилозирующий спондилит	Фаза III (03502616)	–	Фаза II (03178487)
Псориатический артрит	–	–	Регистрация
Псориаз	Фаза III (01163253, 01815424, 01309737, 01276639, 01519089, 01186744, 01241591)	Фаза II (01490632)	–
ЮИА	Регистрация	Фаза III (03773965, 03773978)	–
Системный ЮИА	Фаза III (03000439)	Фаза III (04088396)	–
Ревматическая полимиалгия	Фаза II	Фаза II (04027101)	–
Артериит Такаясу	–	–	Фаза III (04161898)
Гигантоклеточный артериит	Фаза II	Фаза II (03026504)	Фаза III (03725202)
Язвенный колит	Регистрация	–	Фаза III (03006068, 03653026, 02819635)
Болезнь Крона	Фаза II (01393899, 01393626, 01470599, 00615199)	–	Фаза III (03345836, 03345823, 03345849)
Гнойный гидраденит	–	–	Фаза II (04430855)
Первичный билиарный цирроз	–	Фаза II (03742973)	–
Неинфекционный увеит	Фаза II (03580343)	Фаза III (04088409)	–
Алопеция	Фаза II (02299297, 02812342, 02197455)	Фаза III (03899259)	–
Атопический дерматит	Фаза II (02001181)	Фаза III (03559270, 03334422, 03952559, 03334396, 03435081, 03733301, 03334435, 03428100)	Фаза III (04195698, 03569293, 03568318, 03607422, 03661138, 03738397)
COVID-19	Интерстициальная пневмония (Фаза II; 04390061)	Умеренно тяжелый/тяжелый (Фаза II; 04321993) Эффективность и безопасность (Фаза II/III; 04340232) Пневмония (Фаза II; 04399798) Госпитализированные пациенты (Фаза III; 044640168)	–

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ДКВ – дискоидная красная волчанка; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

продемонстрировавших эффективность ингибиторов JAK у пациентов с РА, резистентных к двум и более ГИБП с разными механизмами действия. Это свидетельствует о возможности улучшения прогноза у наиболее тяжелых пациентов с РА (difficult to treat), разработка подходов к лечению которых рассматривается как одна из наиболее важных проблем современной ревматологии [172, 173]. Наконец, таблетированная форма препаратов способствует лучшей приверженности лечению (по сравнению с парентеральным введением ГИБП) и не требует особых условий транспортировки и хранения, поскольку ингибиторы JAK представляют собой химически синтезированные субстанции, что в перспективе может привести к существенному снижению стоимости терапии, по крайней мере сравнимому с биоаналогами ГИБП.

Специального обсуждения заслуживает вопрос о возможных преимуществах ингибиторов JAK в качестве препаратов «выбора» («вторая» линия) у пациентов с недостаточной эффективностью терапии стандартными БПВП

в рамках стратегии «лечение до достижения цели» [43]. Основным аргументом «против» является более длительный опыт (22 года) применения ГИБП (ингибиторы ФНО-α) по сравнению с ингибиторами JAK (10 лет, ТОФА). В пользу раннего применения ингибиторов JAK (до назначения ГИБП) свидетельствуют более быстрое развитие клинического эффекта (в течение первой недели с нарастанием до максимума к 3-му месяцу) по сравнению с ингибиторами ФНО-α (через 4–6 месяцев) и эффективность монотерапии этими препаратами, что особенно важно, учитывая плохую переносимость длительной терапии МТ. Полагают, что более раннее применение ингибиторов JAK (в перспективе в качестве «первого» БПВП вместо МТ) позволит модифицировать течение РА в направлении достижения ремиссии или по крайней мере снизить потребность в глюкокортикоидах (bridge therapy), применение которых ассоциируется с развитием широкого спектра НЛР, ухудшающих прогноз заболеваний и особенно нежелательно в период

пандемии COVID-19. Необходимо принимать во внимание более высокую эффективность монотерапии ингибиторами JAK по сравнению с монотерапией МТ [28, 30, 31, 174]. В то же время материалы длительного применения ТОФА у большой когорты пациентов с РА ($n=1455$) в рамках программы ORAL Surveillance (ORALSURV) [175] и данные регистра STAR-RA ($n=102263$) [176] свидетельствуют об умеренном нарастании частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших ТОФА, а по данным исследования ORALSURV – злокачественных новообразований и тяжелых НЛР по сравнению с пациентами, леченными ингибиторами ФНО- α . Совсем недавно Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА, European Medicines Agency) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) рекомендовали с осторожностью назначать лечение ингибиторами JAK (в первую очередь ТОФА) пациентам ≥ 65 лет, злоупотребляющим курением и имеющим факторы риска сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований [177]. Таким образом, место ингибиторов JAK в терапии РА и других ИВРЗ требует дальнейшего изучения.

В настоящее время разработаны (и продолжают активно разрабатываться) ингибиторы JAK «второго поколения», основным отличием которых является их селективность в отношении определенных изоформ JAK. Предполагается, что создание препаратов, блокирующих только одну изоформу JAK, потенциально может способствовать снижению риска НЛР, хотя нельзя исключить, что это может оказать негативное влияние на эффективность терапии [16]. Особое внимание привлекают селективные ингибиторы TYK2 [178]. Напомним, что TYK2 регулирует сигнализацию относительно «узкого» спектра цитокинов, участвующих в инициации Th1 (ИЛ-12), Th17 (ИЛ-23) и связанных с ИФН α/β -типами иммунного ответа [179, 180]. Предполагается, что ингибиторы TYK2 (в отличие от классических ингибиторов JAK1/2/3) могут не вызывать генерализованной супрессии функции Т-клеток, ЕК-клеток, синтеза гемопоэтических костномозговых факторов и нарушения метаболизма липидов. В настоящее время с успехом завершаются РКИ селективного

ингибитора TYK2 деукравациитиниба (Deucravacitinib) при псориазе [181] и ПсА [182]. Обсуждается возможность создания комбинированных ингибиторов сигнальных молекул, одновременно блокирующих JAK и SYK (spleen tyrosine kinase) [183], которая рассматривается как ключевой медиатор сигнализации иммунных рецепторов «воспалительных» клеток (В-клетки, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы), играющих важную роль в развитии ИВЗ [184], и «двойного» ингибитора JAK1/TYK2 (PF-0600841), который потенциально может блокировать патогенетические механизмы, лежащие в основе развития РА (ИЛ-6), псориаза, СпА и воспалительных заболеваний кишечника (ИЛ-12/ИЛ-23) [185].

Нерешенные проблемы применения ингибиторов JAK при ИВЗ связаны с расшифровкой механизмов резистентности к лечению этими препаратами, которая может быть связана с преобладанием синтеза патогенетически значимых «JAK-независимых» цитокинов или недостаточным подавлением сигнализации «JAK-зависимых» цитокинов. В рамках совершенствования стратегии «лечение до достижения цели» необходимо продолжить исследования наиболее эффективных схем комбинированной терапии ингибиторами JAK, глюкокортикоидами, МТ, а возможно, и ГИБП, а также поиск биомаркеров (полиморфизм генов JAK/STAT и др.), позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность лечения этими препаратами.

В период пандемии COVID-19 и других вирус-индуцированных ИВЗ, с которыми человечество может столкнуться в будущем, дальнейшие исследования эффективности и безопасности ингибиторов JAK могут иметь очень большое клиническое и теоретическое значение.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- 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/NEJMr1909094
- van Wesemael T, Huizinga TW, Toes REM, van der Woude D. From phenotype to pathophysiology – placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(3):E166-E167. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00369-6
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443-448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors

- in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
10. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1615-1627. doi: 10.1002/eji.202048922
 11. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(2):161-170. doi: 10.1056/NEJMr1202117
 12. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133-145. doi: 10.1038/s41584-021-00726-8
 13. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*. 2021;398(10302):803-816. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00438-4
 14. Liu C, Kieltyka J, Fleischmann R, Gadina M, O'Shea JJ. A decade of JAK inhibitors: What have we learned and what may be the future? *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2166-2178. doi: 10.1002/art.41906
 15. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
 16. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953-962. doi: 10.1093/rheumatology/key339
 17. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, Hegen M, Martin DA, Katkade V, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of *in vitro* cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537
 18. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):865-875. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219012
 19. Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, Kitanaga Y, Ma X, Lee S, et al. Janus kinase inhibitor baricitinib modulates human innate and adaptive immune system. *Front Immunol*. 2018;9:1510. doi: 10.3389/fimmu.2018.01510
 20. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, et al. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2192-2198. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203756
 21. Moura RA, Fonseca JE. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:607725. doi: 10.3389/fmed.2020.607725
 22. Sornasse T, Sokolove J, McInnes I. Treatment with upadacitinib: Results in the normalization of key pathobiologic pathways in patients with rheumatoid arthritis [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-upadacitinib-results-in-the-normalization-of-key-pathobiologic-pathways-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/> (Accessed: 21st August 2020).
 23. Lent S, Sornasse T, Georgantas R, Sokolove J, McInnes I. Molecular analysis of the mode of action of upadacitinib in rheumatoid arthritis patients: Whole blood RNA expression data from the SELECT-NEXT study [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/molecular-analysis-of-the-mode-of-action-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-patients-whole-blood-rna-expression-data-from-the-select-next-study> (Accessed: 21st August 2020).
 24. Sornasse T, Song IH, Radstake T, McInnes I. FRI0026. Proteomics analysis comparing the mode of action of upadacitinib and adalimumab head to head in RA identifies novel, discrete early immune pathway modulation in the SELECT-COMPARE phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:585-586. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1908
 25. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333
 26. Fragoulis GE, Brock J, Basu N, McInnes IB, Siebert S. The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):941-952. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.010
 27. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
 28. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
 29. 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 immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (part II). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214-224 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224
 30. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Барicitиниб: 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
 31. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Перспективы применения упадациитиниба 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
 32. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.].
 33. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
 34. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
 35. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
 36. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.; IBD guidelines eDelphi consensus group. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the manage-

- ment of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484
37. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H, Peyrin-Biroulet L; French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):35-43. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.018
 38. Nwaogu A, Bond A, Smith PJ. Guideline review: Tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis – NICE guidance. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(2):133-136. doi: 10.1136/flgastro-2020-101502
 39. Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A systematic literature research. *RMD Open*. 2020;6(3):e001374. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001374
 40. Reddy V, Cohen S. Role of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(3):300-306. doi: 10.1097/BOR.0000000000000792
 41. Tóth L, Juhász MF, Szabó L, Abada A, Kiss F, Hegyi P, et al. Janus kinase inhibitors improve disease activity and patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of 24,135 patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1246. doi: 10.3390/ijms23031246
 42. Strand V. RMD commentary, JAK kinase inhibitors: A preferred alternative to TNF inhibitors? *RMD Open*. 2021;7(1):e001565. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001565
 43. 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
 44. Maassen JM, van Ouwwerkerk L, Allaart CF. Tapering of disease-modifying antirheumatic drugs: an overview for daily practice. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e659-e670.
 45. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, Nagano S, Tohma S, Suematsu E, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A multicentre, observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1293-1301. doi: 10.1093/rheumatology/kex068
 46. Pérez-Román DI, Ortiz-Haro AB, Ruiz-Medrano E, Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V. Outcomes after rheumatoid arthritis patients complete their participation in a long-term observational study with tofacitinib combined with methotrexate: practical and ethical implications in vulnerable populations after tofacitinib discontinuation. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):599-606. doi: 10.1007/s00296-017-3910-3
 47. Mori S, Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A prospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3391-3400. doi: 10.1007/s10067-019-04721-z
 48. Kaine J, Tesser J, DeMasi R, Takiya L, Wang L, Slyder M, et al. Efficacy of tofacitinib after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of data from open-label long-term extension studies. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3755
 49. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: Results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171-178. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
 50. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Irazoque-Palazuelos F, Korkosz M, Diehl A, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): A randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e23-e34. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30005-0
 51. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Mysler E, Diehl A, Lukic T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis: 24-week open-label phase results from a phase 3b/4 methotrexate withdrawal non-inferiority study (ORAL Shift). *RMD Open*. 2021;7(2):e001673. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001673
 52. Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жилиев ЕВ, и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262-267. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262-267 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
 53. Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102902. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102902
 54. Keeling S, Maksymowych WP. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: A critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):701-715. doi: 10.1080/1744666X.2021.1925541
 55. Akkoc N, Khan MA. JAK inhibitors for axial spondyloarthritis: What does the future hold? *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):34. doi: 10.1007/s11926-021-01001-1
 56. Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2022;81(1):71-76. doi: 10.1007/s00393-020-00948-3
 57. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340-1347. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
 58. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
 59. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
 60. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
 61. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
 62. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PSA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838
 63. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PSA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(3):312-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870
 64. Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Карпова ПЛ, Коротаева ТВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):268-275. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Karpova PL, Korotaeva TV. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya*

- Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):268-275 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-268-275
65. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134-140. [Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134-140 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140
 66. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
 67. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, Raju A, Zwillich SH, Wallenstein GV, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1391-1403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
 68. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, Johnstone R, Gomez-Reino J, Eberhardt E, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010;38:1213-1224. doi: 10.1177/147323001003800402
 69. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:30. doi: 10.1007/s11926-016-0581-0
 70. Lampa JB. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101439. doi: 10.1016/j.berh.2019.101439
 71. Pazmino S, Lovik A, Boonen A, de Cock D, Stouten V, Bertrand D, et al. The discordance between patient-reported and clinical. Biological outcomes could help in FUTURE future disease impact in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:484. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.4099
 72. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36:685-695. doi: 10.1007/s00296-015-3415-x
 73. Каратеев АЕ. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):420-427. [Karateev AE. Problems of pain and quality of life in rheumatoid arthritis: Focus on baricitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):420-427. (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-420-427
 74. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, Takeuchi T, Perkins EL, Fautrel B, et al. Achieving pain control in rheumatoid arthritis with baricitinib or adalimumab plus methotrexate: Results from the RA-BEAM trial. *J Clin Med*. 2019;8(6):831. doi: 10.3390/jcm8060831
 75. Fautrel B, Kirkham B, Pope JE, Takeuchi T, Gaich C, Quebe A, et al. Effect of baricitinib and adalimumab in reducing pain and improving function in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity: Exploratory analyses from RA-BEAM. *J Clin Med*. 2019;8(9):1394. doi: 10.3390/jcm8091394
 76. Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, Mease PJ, Baer P, Lukic T, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042
 77. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets – A focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215
 78. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):278-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.008
 79. Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):668-675.
 80. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Лиля АМ, Мазуров ВИ, и др. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):394-400. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI, et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):394-400. (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-394-400
 81. Cook AD, Pobjoy J, Steidl S, Dürr M, Braine EL, Turner AL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a key mediator in experimental osteoarthritis pain and disease development. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R199. doi: 10.1186/ar4037
 82. Lee KM, Prasad V, Achuthan A, Fleetwood AJ, Hamilton JA, Cook AD. Targeting GM-CSF for collagenase-induced osteoarthritis pain and disease in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(4):486-491. doi: 10.1016/j.joca.2020.01.012
 83. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885-1895. doi: 10.1093/rheumatology/keh391
 84. Лисицына ТА, Вельтищев 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327.
 85. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-1573. e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.001
 86. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234-243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
 87. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory diseases: Is expectation the root of all headache? *Drugs*. 2020;80(12):1183-1201. doi: 10.1007/s40265-020-01349-1
 88. Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Ramples S, Patel V, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: A meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):779-788. doi: 10.1002/art.41580
 89. Atzeni F, Popa CD, Nucera V, Nurmohamed MT. Safety of JAK inhibitors: Focus on cardiovascular and thromboembolic events. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Feb 17:1-12. doi: 10.1080/1744666X.2022.2039630
 90. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
 91. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461

92. Gómez-Arias PJ, Gómez-García F, Hernández-Parada J, Montilla-López AM, Ruano J, Parra-Peralbo E. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in type I interferon-mediated monogenic autoinflammatory disorders: A scoping review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):733-750. doi: 10.1007/s13555-021-00517-9
93. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, Gerfaud-Valentin M, Kerever S, Sève P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102390
94. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
95. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-231. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
96. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci PM, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2021;12(1):3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z
97. You H, Zhang G, Wang Q, Zhang S, Zhao J, Tian X, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: The experience from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1441-1443. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
98. Chen YL, Liu LX, Huang Q, Li XY, Hong XP, Liu DZ. Case report: Reversal of long-standing refractory diffuse non-scarring alopecia due to systemic lupus erythematosus following treatment with tofacitinib. *Front Immunol*. 2021;12:654376. doi: 10.3389/fimmu.2021.654376
99. Bonnardeaux E, Dutz JP. Oral tofacitinib citrate for recalcitrant cutaneous lupus. *JAAD Case Rep*. 2021;20:61-64. doi: 10.1016/j.jcdr.2021.09.030
100. Landon-Cardinal O, Guillaume-Jugnot P, Bolko L, Toquet S, Rigolet A, Hervier B, et al. JAK inhibitors: A promising molecular-targeted therapy in dermatomyositis [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/jak-inhibitors-a-promising-molecular-targeted-therapy-in-dermatomyositis> (Accessed: 9th March 2022).
101. Paik JJ, Casciola-Rosen L, Shin JY, Albayda J, Tiniakou E, Leung DG, et al. Study of tofacitinib in refractory dermatomyositis: An open-label pilot study of ten patients. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):858-865. doi: 10.1002/art.41602
102. Papadopoulou C, Hong Y, Omyoinmi E, Brogan PA, Eleftheriou D. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain*. 2019;142(3):e8. doi: 10.1093/brain/awz005
103. Le Voyer T, Gitiaux C, Authier FJ, Bodemer C, Melki I, Quartier P, et al. JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: A monocentric retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5801-5808. doi: 10.1093/rheumatology/keab116
104. Kim H, Dill S, O'Brien M, Vian L, Li X, Manukyan M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 25;annrheumdis-2020-218690. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218690
105. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, Kuehn HS, Kim H, Jung L, et al. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain*. 2019;142(11):e59. doi: 10.1093/brain/awz293
106. Yu Z, Wang L, Quan M, Zhang T, Song H. Successful management with Janus kinase inhibitor tofacitinib in refractory juvenile dermatomyositis: A pilot study and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1700-1707. doi: 10.1093/rheumatology/keaa558
107. Ding Y, Huang B, Wang Y, Hou J, Chi Y, Zhou Z, Li J. Janus kinase inhibitor significantly improved rash and muscle strength in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(4):543-545. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218582
108. Kuwabara S, Tanimura S, Matsumoto S, Nakamura H, Horita T. Successful remission with tofacitinib in a patient with refractory Takayasu arteritis complicated by ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1125-1126. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216606
109. Zhu KJ, Yang PD, Xu Q. Tofacitinib treatment of refractory cutaneous leukocytoclastic vasculitis: A case report. *Front Immunol*. 2021;12:695768. doi: 10.3389/fimmu.2021.695768
110. You H, Xu D, Hou Y, Zhou J, Wang Q, Li M, et al. Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2472-2477. doi: 10.1093/rheumatology/keaa613
111. Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, Matucci-Cerinic M, Batalov AZ. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatol Int*. 2021;41(10):1743-1753. doi: 10.1007/s00296-021-04956-7
112. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(6):505-506. doi: 10.1080/03009742.2017.1387673
113. Meshkov AD, Novikov PI, Zhilyaev EV, Ilevsky IDJ, Moiseev SV. Tofacitinib in steroid-dependent relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):e72. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213554
114. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, Galan A, King B. Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2540-2546. doi: 10.1056/NEJMoa1805958
115. Rimar D, Alpert A, Starosvetsky E, Rosner I, Slobodin G, Rozenbaum M, et al. Tofacitinib for polyarteritis nodosa: A tailored therapy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2214-2216. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209330
116. Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):406-413. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.002
117. Chapman S, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):414-422. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.873
118. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
119. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
120. 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
121. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезни 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):537-550. [Nasonov EL. Coronavirus disease (COVID-19): Contribution of rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):537-550 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200799
122. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
123. Wang Y, Perlman S. COVID-19: Inflammatory profile. *Annu Rev Med*. 2022;73:65-80. doi: 10.1146/annurev-med-042220-012417
124. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
125. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infec-

- tion: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301
126. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(5):259-268. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
 127. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2020;258:118167. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118167
 128. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
 129. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
 130. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
 131. Fagni F, Simon D, Tascilar K, Schoenau V, Sticherling M, Neurath MF, et al. COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: Effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e724-e736. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00247-2
 132. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al.; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697
 133. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
 134. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
 135. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3
 136. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Kuai R, Piruzeli MLB, et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: Results of a randomized, placebo-controlled trial. *Medrxiv.* 2021.10.11.21263897. doi: 10.1101/2021.10.11.21263897
 137. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, et al. Use of baricitinib in patients with moderate to severe coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1247-1250. doi: 10.1093/cid/ciaa879
 138. Rodríguez-García JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizueté JM, Martínez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):399-407. doi: 10.1093/rheumatology/keaa587
 139. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 140. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020;81(4):647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
 141. Abizanda P, Calbo Mayo JM, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Taberero Sahuquillo MT, et al. Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(10):2752-2758. doi: 10.1111/jgs.17357
 142. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, Canè S, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6409-6416. doi: 10.1172/JCI141772
 143. Rosas J, Liaño FP, Cantó ML, Barea JMC, Beser AR, Rabasa JTA, et al.; COVID19-HMB Group. Experience with the use of baricitinib and tocilizumab monotherapy or combined, in patients with interstitial pneumonia secondary to coronavirus COVID19: A real-world study. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020;18(3):150-156. doi: 10.1016/j.reuma.2020.10.009
 144. Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, Youhanna S, Richardson P, Ottaviani S, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724
 145. Pérez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-García GM, Espinosa-Mora J, Lecona-García JD, Flores-Pérez RO, et al. Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: A retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(5):787-793. doi: 10.1016/j.jmii.2021.05.009
 146. Masiá M, Padilla S, García JA, García-Abellán J, Navarro A, Guillén L, et al. Impact of the addition of baricitinib to standard of care including tocilizumab and corticosteroids on mortality and safety in severe COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:749657. doi: 10.3389/fmed.2021.749657
 147. Melikhov O, Kruglova T, Lytkina K, Melkonyan G, Prokhorovich E, Putzman G, et al. Use of Janus kinase inhibitors in COVID-19: A prospective observational series in 522 individuals. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1245-1246. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220049
 148. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al.; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643
 149. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, Chipurik M, Semikova P, Semenets V, et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;69:102039. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102039
 150. Hayek ME, Mansour M, Ndetan H, Burkes Q, Corkern R, Dulli A, et al. Anti-inflammatory treatment of COVID-19 pneumonia with tofacitinib alone or in combination with dexamethasone is safe and possibly superior to dexamethasone as a single agent in a predominantly African American cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(3):605-613. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.007
 151. Singh PK, Lalwani LK, Govindagoudar MB, Aggarwal R, Chaudhry D, Kumar P, et al. Tofacitinib associated with reduced intubation rates in the management of severe COVID-19 pneumonia: A preliminary experience. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(10):1108-1112. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23964
 152. Насонов ЕЛ, Ли́ла 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
153. Насонов ЕЛ, Белов БС, Ли́ла АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
 154. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, Dand N, Yiu ZZN, Yates M, et al.; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance (GRA). Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2129639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
 155. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
 156. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
 157. Dernoncourt A, Schmidt J, Duhaut P, Liabeuf S, Gras-Champel V, Masmoudi K, et al. COVID-19 in DMARD-treated patients with inflammatory rheumatic diseases: Insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;36(1):199-209. doi: 10.1111/fcp.12695
 158. Seror R, Camus M, Salmon JH, Roux C, Demis E, Basch A, et al. Do JAK inhibitors affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SFR Registry. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e8-e11. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00314-3
 159. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687-695. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
 160. Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: Results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):102. doi: 10.1186/s13075-019-1883-1
 161. Белов БС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21-31. [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
 162. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398
 163. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1538-1551. doi: 10.1002/art.40149
 164. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: The November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb 23;annrheumdis-2021-222006. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006
 165. 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
 166. 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 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1093-1107. doi: 10.1002/art.41734
 167. McInnes IB, Szekanecz Z, McGonagle D, Maksymowych WP, Pfeil A, Lippe R, et al. A review of JAK-STAT signalling in the pathogenesis of spondyloarthritis and the role of JAK inhibition. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 20;keab740. doi: 10.1093/rheumatology/keab740
 168. 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
 169. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. paradoxical. The yin-yang of TNF and type I interferon. *Front Immunol*. 2018;9:2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746
 170. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4
 171. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8
 172. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 173. 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
 174. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-1563. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
 175. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927

176. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan 13;annrheumdis-2021-221915. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221915
177. Winthrop KL, Cohen DB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: The theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Mar 22;1-4. doi: 10.1038/s41584-022-00767-7
178. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, Strnad J, Zupa-Fernandez A, Catlett IM, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med.* 2019;11(502):eaaw1736. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw1736
179. 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
180. Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccia 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
181. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1313-1321. doi: 10.1056/NEJMoa1806382
182. Mease PJ, Deodhar AA, van der Heijde D, Behrens F, Kivitz AJ, Neal J, et al. Efficacy and safety of selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in a phase II trial in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar 3;annrheumdis-2021-221664. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221664
183. Blunt MD, Koehrer S, Dobson RC, Larrayoz M, Wilmore S, Hayman A, et al. The dual Syk/JAK inhibitor cerdulatinib antagonizes B-cell receptor and microenvironmental signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2017;23(9):2313-2324. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1662
184. Deng GM, Kytтарыс VC, Tsokos GC. Targeting Syk in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2016;7:78. doi: 10.3389/fimmu.2016.0078
185. Menet CJ. A dual inhibition, a better solution: Development of a JAK1/TYK2 inhibitor. *J Med Chem.* 2018;61(19):8594-8596. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01397

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

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

Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов

А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Полищук¹, А.С. Потапова¹, Е.В. Матьянова¹, А.С. Семашко¹,
А.О. Бобкова¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Амирджанова¹, С.И. Глухова¹, Е.Г. Зоткин¹, А.М. Лиля^{1,2}

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

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

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

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru
Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 27.01.2022
Принята 04.03.2022

Назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (ЯК) в период пандемии COVID-19 требует взвешенного подхода и скрупулезного контроля за состоянием пациентов.

Цель исследования – изучить влияние ГИБП и ингибиторов ЯК на состояние больных ревматоидным артритом (РА) с учетом показателей, оцениваемых самими пациентами, а также частоту развития COVID-19 у этих пациентов.

Материалы и методы. Проведен телефонный опрос 254 пациентов с РА (средний возраст – 49,8±13,7 года; 64,4% больных позитивны по ревматоидному фактору; женщин – 83,5%; оценка по DAS28 – 5,4±1,6 балла), которым в период с января 2020 по июнь 2021 г. по решению медицинской комиссии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой были впервые назначены ГИБП или ингибиторы ЯК: 148 (58,3%) пациентам – ритуксимаб; 57 (22,4%) – ингибиторы фактора некроза опухоли α; 20 (7,9%) – ингибиторы ЯК; 17 (6,7%) – ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6; 12 (4,7%) – абатацепт.

Результаты. На момент опроса прием назначенных препаратов продолжали 204 (80,3%) пациента. Основной причиной прерывания лечения были административные проблемы. Синтетические базисные противовоспалительные препараты (в основном метотрексат и лефлуномид) получали 68,0%, глюкокортикоиды – 45,3%, нестероидные противовоспалительные препараты – 44,5% респондентов. Среди пациентов, получавших ГИБП или ингибиторы ЯК, «состояние симптомов, приемлемое для пациента» отметили 68,1%, отсутствие частой боли в суставах – 65,3%, повышенную усталость – 14,3%. Частота развития COVID-19 и госпитализации, связанной с этим заболеванием, не различалась у лиц, продолжавших и прекративших использование ГИБП или ингибиторы ЯК: соответственно 41,2% и 44,6%, 13,7% и 14,0% ($p=0,80884$). Не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития COVID-19 и госпитализации, связанной с этим заболеванием, у пациентов, принимавших различные ГИБП или ингибиторы ЯК.

Заключение. Несмотря на пандемию COVID-19, ритуксимаб остается одним из наиболее популярных ГИБП. Около трети больных, получающих ГИБП и ингибиторы ЯК, не удовлетворены своим состоянием. Более 40% больных, получавших эти препараты, перенесли COVID-19; 14,0% потребовалась госпитализация.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы ЯК, COVID-19

Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС, Матьянова ЕВ, Семашко АС, Бобкова АО, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Глухова СИ, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):149-156.

THE USE OF BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS AND JANUS KINASE INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS DURING THE COVID-19 CORONAVIRUS DISEASE PANDEMIC: DATA FROM A TELEPHONE SURVEY OF 254 PATIENTS

Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Polishchuk¹, Alena S. Potapova¹, Elena V. Matyanova¹,
Anna S. Semashko¹, Anastasia O. Bobkova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vera N. Amirjanova¹,
Svetlana I. Glukhova¹, Evgeniy G. Zotkin¹, Alexander M. Lila^{1,2}

The prescribing of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (iJAK) during the COVID-19 pandemic requires a balanced approach and tight monitoring of the patients.

The aim of the study was to study the effect of bDMARDs and iJAK inhibitors on the condition of patients with rheumatoid arthritis (RA), taking the patients reported outcomes, as well as the incidence of COVID-19 in these patients.

Materials and methods. A telephone survey was conducted of 254 patients with RA (average age – 49.8±13.7 years; 64.4% of patients are positive for rheumatoid factor; women – 83.5%; DAS28 score – 5.4±1.6 points), who in the period from January 2020 to June 2021 were prescribed bDMARDs or iJAK for the first time: 148 (58.3%) – rituximab; 57 (22.4%) – tumor necrosis factor α inhibitors; 20 (7.9%) – iJAK; 17 (6.7%) – interleukin 6 inhibitors; 12 (4.7%) – abatacept.

Results. At the time of the survey, 204 (80.3%) patients continued taking prescribed medications. The main reason for the interruption of treatment was administrative problems. Synthetic DMARDs (mainly methotrexate and leflunomide) were received by 68.0%, glucocorticoids – 45.3%, nonsteroidal anti-inflammatory drugs – 44.5% of respondents.

Among patients treated with bDMARDs or iJAK, 68.1% noted «the state of symptoms acceptable to the patient», the absence of frequent joint pain – 65.3%, the absence of increased fatigue – 14.3%. The incidence of COVID-19 and hospitalization associated with this disease did not differ in individuals who continued and stopped using bDMARDs or iJAK: 41.2% and 44.6%, 13.7% and 14.0%, respectively ($p=0.80884$). There were no statistically significant differences in the incidence of COVID-19 and hospitalization associated with this disease in patients taking various bDMARDs or iJAK.

Conclusion. Despite the COVID-19 pandemic, rituximab remains one of the most popular bDMARDs. About a third of patients receiving bDMARDs or iJAK are not satisfied with their condition. More than 40% of patients who received these drugs suffered COVID-19; 14.0% required hospitalization.

Key words: rheumatoid arthritis, biological disease-modifying antirheumatic drugs, JAK inhibitors, COVID-19

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, Matyanova EV, Semashko AS, Bobkova AO, Filatova ES, Amirjanova VN, Glukhova SI, Zotkin EG, Lila AM. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus disease pandemic: data from a telephone survey of 254 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):149-156 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-149-156

Современная тактика ведения больных ревматоидным артритом (РА) предусматривает тщательный и регулярный контроль их состояния, позволяющий своевременно корректировать назначенное лечение и предупреждать развитие лекарственных осложнений. Среди методов оценки результатов терапии основное значение придается использованию комплексных индексов – DAS28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simple Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), – позволяющих определить суммарную активность заболевания с учетом таких параметров, как число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) пациентом и врачом, лабораторные показатели воспаления, включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или уровень С-реактивного белка (СРБ) [1, 2].

Однако эти инструменты имеют определенные недостатки. Так, они не учитывают многие симптомы РА, которые вызывают серьезное беспокойство и снижение качества жизни пациентов, например, интенсивность боли, функциональные нарушения, утомляемость и депрессию. В то же время, по данным серии исследований, было показано, что при ремиссии или низкой воспалительной активности, которые определялись с помощью стандартных индексов (в частности, DAS28), у 15–20% пациентов с РА сохраняется общее плохое самочувствие, связанное с указанными выше симптомами [2–5]. Следует также учитывать, что стандартные индексы активности могут быть рассчитаны лишь при очном визите и осмотре врача. А в настоящее время, в частности в связи с пандемией COVID-19, все более востребованными становятся методы оценки состояния больных РА, которые можно использовать дистанционно, в ходе телемедицинских или телефонных консультаций [6, 7].

Поэтому столь большое внимание врачебной обществу в последнее время уделяется т. н. PRO («patient reported outcomes») – показателям воспалительной активности, которые определяются самим пациентом. Изучение динамики боли, утомляемости и усталости, функциональных нарушений, ООСЗ становится важным элементом определения терапевтического потенциала новых лекарственных препаратов для лечения РА и входит в число обязательных критериев оценки их эффективности в современных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Анализ PRO позволяет получить более четкую картину течения заболевания и влияния проводимой терапии на качество жизни. Кроме этого, эти параметры, отражающие наиболее важные клинические проявления РА, могут оцениваться дистанционно, обеспечивая

действенный контроль состояния пациента даже без очных визитов к ревматологу [8].

Так, М. Chevallard и соавт. [6] не отметили существенных различий результатов лечения 431 пациента с РА, псориазическим артритом и анкилозирующим спондилитом, которым осуществлялся телемедицинский или очный (амбулаторный) контроль состояния. В частности, ООСЗ и уровень боли, которые оценивались в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), были сопоставимы: 35,3 vs 39,3 ($p=0,24$) и 33,3 vs 37,1 ($p=0,29$) соответственно.

Одним из ценных инструментов оценки состояния больного является PASS («patient acceptable symptom state») – состояние симптома, приемлемое для пациента. PASS ассоциируется с общим хорошим самочувствием и приемлемым качеством жизни, отражая удовлетворенность пациента проводимым лечением [9, 10]. В целом данный показатель может рассматриваться как признак отсутствия обострения РА, что было продемонстрировано К. Aouad и соавт. [11] в недавно опубликованном исследовании TOSCA (Tocilizumab SubCutaneous study).

В период пандемии COVID-19 телефонные опросы стали использоваться особенно широко для сбора информации о состоянии больных ревматическими заболеваниями (РЗ), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (JAK). Эти данные позволяют анализировать динамику активности на фоне проводимой терапии, а также изучать распространенность и течение инфекции SARS-CoV-2 у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты [12–14].

Целью настоящего исследования являлось изучение результатов применения ГИБП и ингибиторов JAK, назначенных больным РА в период пандемии COVID-19, с учетом показателей, оцениваемых самими пациентами, а также анализ частоты и тяжести инфекции SARS-CoV-2 у этих больных.

Пациенты и методы

Был проведен телефонный опрос 423 пациентов с достоверным диагнозом РА, которые находились на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2020 по июнь 2021 г. и которым по решению медицинской комиссии были впервые назначены ГИБП или ингибиторы JAK. Опрос проводился в октябре 2021 г., поэтому минимальный срок использования назначенных препаратов составил более 3 месяцев.

Общее число пациентов, с которыми удалось связаться по телефону и которые согласились участвовать

в настоящем исследовании, составило 254 (средний возраст — 49,8±13,7 года; 83,5% женщин). Характеристика группы респондентов представлена в таблице 1. Преобладали пациенты среднего возраста, женщины, с развернутой клинической стадией РА, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ), у большинства отмечался эрозивный артрит, умеренная или высокая активность болезни (по DAS28-СРБ).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА, участвовавших в телефонном опросе (n=254)

Показатель	Значения
Пол (мужчины : женщины), %	16,5 : 83,5
Возраст (лет), М±δ	49,8±13,7
РФ+, %	64,4
АЦЦП+, %	61,4
Клиническая стадия, %	
– ранняя	26,3
– развернутая	54,8
– поздняя	18,9
Рентгенологическая стадия, %	
– 1-я стадия	3,5
– 2-я стадия	48,0
– 3-я стадия	25,8
– 4-я стадия	22,7
Эрозивный артрит, %	60,9%
Внесуставные проявления, %	
– ревматоидные узелки	24,2
– синдром Шегрена	24,2
– интерстициальное поражение легких	3,1
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 13]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 8]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	21 [11; 46]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [3; 30]
ООСЗ пациентом по ВАШ (мм), М±δ	63,7±12,6
ООСЗ врачом по ВАШ (мм), М±δ	61,5±13,5
DAS28-СРБ, М±δ	5,4±1,6

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28 – Disease Activity Score 28

В ходе телефонного опроса оценивался факт применения назначенных ГИБП или ингибитора JAK; если лечение этими препаратами было прекращено, уточнялась причина. Также выяснялось, принимают ли пациенты синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Определялось также состояние симптомов, приемлемое для пациента (PASS). Для этого больным был задан вопрос: «Считаете ли Вы приемлемым Ваше общее состояние, связанное с РА (все в целом – боль, нарушение функции, слабость и другие проявления)?». Пациентам предлагалось оценить выраженность боли в суставах (при ее

наличии), усталость, нарушение способности выполнять повседневную и домашнюю работу, а также общее состояние здоровья по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10, где «0» – отсутствие проблемы, а «10» – настолько плохо, насколько только можно себе представить. Пациентам был задан вопрос, переносили ли они коронавирусную инфекцию COVID-19 в период после назначения ГИБП или ингибитора JAK и, если переносили, проводилось ли им по этому поводу лечение амбулаторно или в стационаре.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (М±δ), при несоответствии нормальному закону распределения – в виде медианы (Ме) и 25-го и 75-го перцентилей. При анализе количественных показателей использовался критерий Стьюдента. В случае несоответствия нормальному закону распределения количественные показатели анализировались с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса. Статистическая значимость различий качественных показателей определялась по χ²-критерию Пирсона. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Все пациенты дали согласие на участие в телефонном опросе. Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 17 от 30.09.2021).

Результаты

Ингибитор CD20 ритуксимаб (РТМ) был назначен 148 (58,3%) пациентам, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α – 57 (22,4%), ингибиторы JAK – 20 (7,9%), ингибиторы интерлейкина 6 – 17 (6,7%), ингибитор ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт – 12 (4,7%) пациентам с РА.

На момент опроса лечение ГИБП или ингибиторами JAK продолжали 204 (80,3%) пациента. 50 респондентов сообщили о прекращении использования назначенных препаратов (в случае применения РТМ прекращением лечения считалось отсутствие повторного введения препарата более чем через 6 мес. после первого введения). Причинами прекращения терапии были административные проблемы с получением ГИБП или ингибиторов JAK (60,0%), нежелательные явления (16,0%), опасения, связанные с эпидемиологической обстановкой по COVID-19 (12,0%), недостаточная эффективность (6,0%), значительное улучшение (2,0%), инфекционное заболевание (какое, уточнить не удалось) (2,0%), а также планируемая беременность (2,0%).

сБПВП получали 68,0% респондентов, в том числе 47,7% – метотрексат, 30,8% – лефлуномид, 10,5% – гидроксихлорохин, 8,1% – сульфасалазин, 2,9% – комбинацию препаратов. Лечение ГК продолжали 45,3% больных (средняя доза в пересчете на преднизолон – 6,0±3,0 мг/сут.), регулярный прием НПВП продолжали 44,5% пациентов.

По результатам опроса было проведено сравнение частоты PASS и ряда клинических проявлений РА у пациентов, получавших и не получавших ГИБП или ингибиторы JAK. Число пациентов, удовлетворенных своим состоянием, было статистически значимо выше среди продолжавших терапию ГИБП или ингибиторами JAK, у них также

Таблица 2. Частота PASS и отдельных клинических проявлений РА у пациентов, получавших и не получавших ГИБП и ингибиторы JAK, %

Показатель		ГИБП или ингибиторы JAK		p
		Принимали (n=204)	Не принимали (n=50)	
PASS	Да	68,1	40,0	0,00057
	Нет	27,5	56,0	
	Не определились	4,4	4,0	
Боли в суставах	Нет	14,3	11,3	0,049
	Иногда	51,0	34,8	
	Часто	34,7	53,9	
Припухшие суставы	Нет	32,0	40,0	0,303
	Есть	68,0	60,0	
Повышенная утомляемость	Нет	14,3	8,0	0,213
	Есть	85,7	92,0	

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); PASS – состояние симптома, приемлемое для пациента (patient acceptable symptom state)

статистически значимо реже отмечалась боль в суставах (табл. 2).

Выраженность боли, усталость и способность выполнять повседневную и домашнюю работу у пациентов, получавших и не получавших ГИБП или ингибиторы JAK, существенно не различались. Медианы этих показателей составляли: 5 [3; 8] и 5 [4; 7] ($p=0,51$); 5 [4; 7] и 5 [4; 7] ($p=0,91$); 4 [2; 6] и 4 [1; 6] ($p=0,723$) соответственно. В то же время ООСЗ на фоне продолжения терапии ГИБП или ингибиторами JAK оказалась статистически значимо ниже, чем после прекращения этой терапии; медиана данного показателя составила 5 [3; 6] и 5 [5; 6] соответственно ($p=0,024$).

Следует отметить, что число пациентов с PASS, наличием боли в суставах, припухшими суставами и повышенной утомляемостью не различалось в группах больных РА, получавших различные ГИБП и ингибиторы JAK.

Эти группы не различались также по интенсивности боли, усталости, способности выполнять повседневную и домашнюю работу и ООСЗ (рис. 1).

В период использования ГИБП и ингибиторов JAK 107 (42,1%) респондентов перенесли COVID-19. 72 (67,3%) из них лечились амбулаторно, а 35 (32,7%) потребовалась госпитализация. Различий по частоте COVID-19 и тяжести его течения у больных, получавших и не получавших ГИБП и ингибиторы JAK, не было: амбулаторное лечение проводилось у 27,5% и 32,0%, стационарное – у 13,7% и 14,0% пациентов соответственно ($p=0,80884$).

Не выявлено существенных различий по частоте развития и тяжести течения COVID-19 при использовании ингибиторов ФНО- α , РТМ и ингибиторов JAK (рис. 2).

Обсуждение

Настоящее исследование позволяет увидеть ряд особенностей, связанных с использованием ГИБП и ингибиторов JAK в отечественной медицинской практике. Первое, на что можно обратить внимание, – это очень широкое использование для лечения РА анти-В-клеточного препарата РТМ. Без сомнений, этот представитель группы ГИБП является эффективным патогенетическим

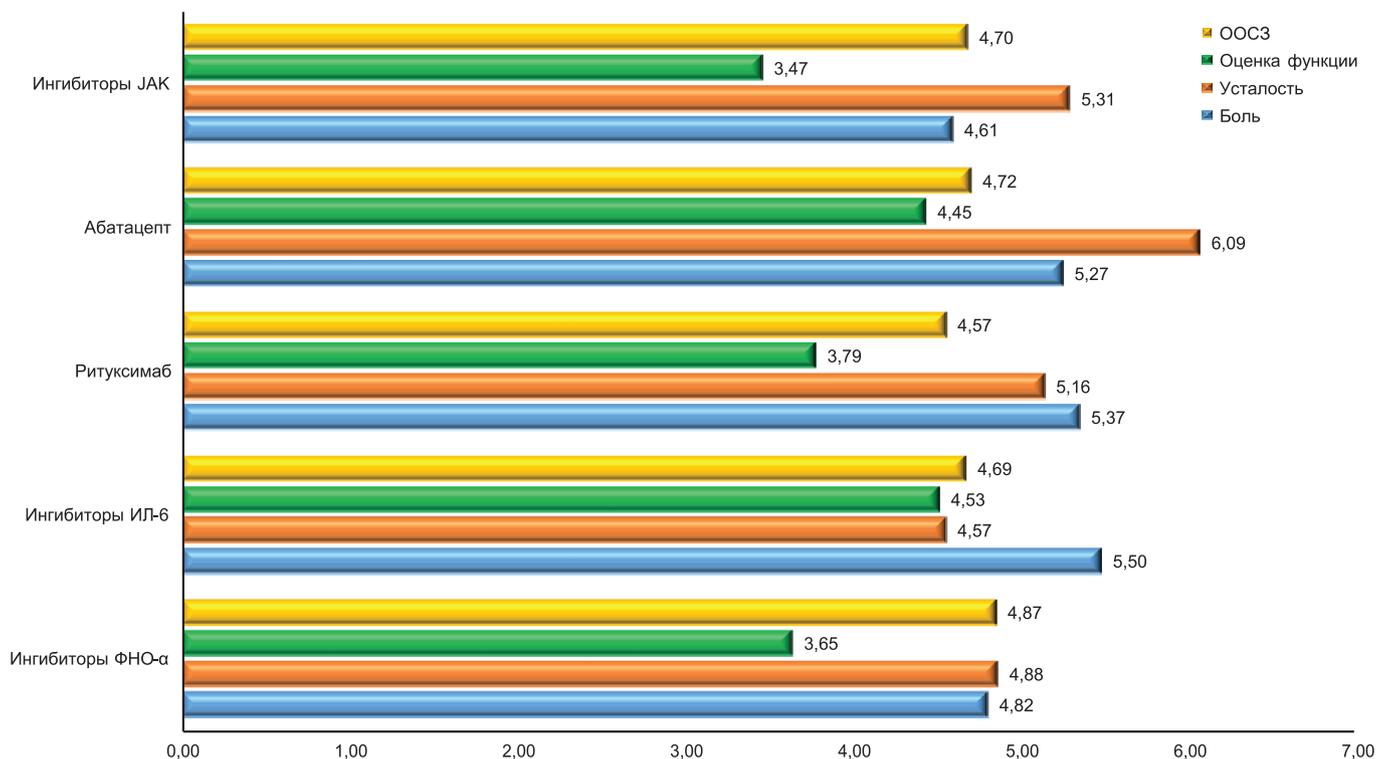
средством, применение которого целесообразно при высокой воспалительной активности, на ранних стадиях серопозитивного РА и при наличии синдрома Шегрена [15, 16]. Однако объяснить столь активное использование РТМ в нашей стране лишь его клиническими достоинствами нельзя. Очевидно, немаловажную роль здесь играют удобная схема применения (1 раз в 6 месяцев) и некоторые административные преимущества, определяющие большую доступность РТМ в реальной клинической практике в сравнении с рядом других представителей группы ГИБП.

С другой стороны, в период пандемии COVID-19 РТМ следует назначать лишь по очень серьезным показаниям, поскольку имеются веские данные, подтверждающие значительное повышение риска госпитализации и гибели пациентов, получавших этот препарат, от инфекции SARS-CoV-2 [17].

Это подтверждают, в частности, данные National COVID Cohort Collaborative (N3C) – национального регистра США, в котором была собрана информация о госпитализации 222 575 пациентов с COVID-19 за период с января 2020 по июнь 2021 г. 16494 (7%) из них получали иммуносупрессивную терапию, причем 33% из этих пациентов составили лица с РЗ. В целом применение этих препаратов не увеличивало риск перевода на искусственную вентиляцию легких и гибели пациентов. Исключением был РТМ: риск гибели у госпитальных пациентов, получавших этот препарат (в сравнении с контролем – больными, не получавшими иммуносупрессивную терапию), составил 1,72 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,10–2,69) для больных РЗ и 2,57 (95% ДИ: 1,86–3,56) – для больных онкологическими заболеваниями [18].

Следует также учесть, что РТМ может существенно снижать эффективность вакцинации от SARS-CoV-2. Так, в недавно опубликованном метаанализе А. Жена и соавт. [19] на материале 25 исследований было показано, что сероконверсия после применения мРНК-вакцин превышала 90% на фоне использования ингибиторов ФНО- α , ингибитора ИЛ-17 секукинумаба, ингибитора ИЛ-12/23 устекинумаба и ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба; составляла 70–90% на фоне терапии ингибиторами JAK, но была менее 70% на фоне лечения РТМ и абатацептом.

Проблемы ревматологии в период пандемии коронавирусной болезни 2019



Препараты	Боль	Усталость	Способность выполнять повседневную и домашнюю работу	ООСЗ
Ингибиторы ФНО-α	5 [3; 7]	5 [4; 6]	4 [1; 6]	5 [3; 6]
Ингибиторы ИЛ-6	5 [5; 7]	5 [4; 6]	5 [3; 7]	4 [3; 6]
Ритуксимаб	5 [4; 6]	5 [4; 6]	4 [1; 6]	5 [3; 6]
Абатацепт	6 [3; 7]	6 [4; 8]	5 [1; 7]	4 [3; 7]
Ингибиторы JAK	5 [4; 6]	6 [3; 7]	4 [2; 6]	5 [4; 6]

Рис. 1. Сравнение выраженности боли в суставах, усталости, способности выполнять повседневную и домашнюю работу и ООСЗ по числовой рейтинговой шкале у пациентов, получавших ГИБП или ингибиторы JAK, Me [25-й; 75-й перцентили]: ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; JAK – Янус-киназа (Janus kinase)

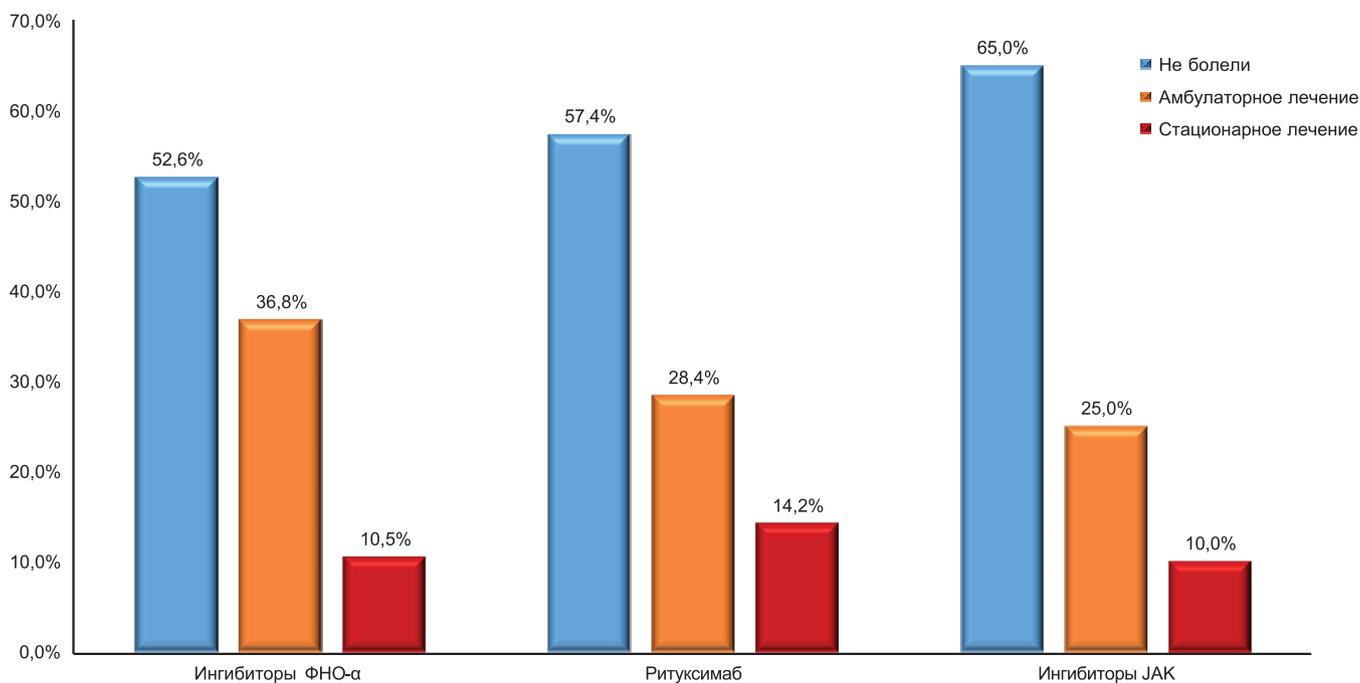


Рис. 2. Частота инфекции SARS-CoV-2 у больных РА в зависимости от лечения ГИБП и ингибиторами JAK

Поэтому в рекомендациях Ассоциации ревматологов России «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания» в отношении РТМ было обозначено: «С учетом российской клинической практики следует обратить внимание на относительные противопоказания для назначения РТМ..., лечение которым в условиях пандемии COVID-19 должно проводиться с особой осторожностью и только по строгим показаниям» [20].

С другой стороны, не может не вызывать серьезной озабоченности тот факт, что каждый пятый пациент, которому были назначены ГИБП или ингибиторы JAK, прерывает терапию, причем в большинстве случаев — из-за административных проблем. При этом, как и следовало ожидать, показатели PRO (PASS, боль в суставах) у пациентов, не получавших назначенные ГИБП и ингибиторы JAK, оказались хуже, чем у лиц, продолжающих лечение этими препаратами.

Полученные нами данные показывают, что достижение хорошего качества жизни у пациентов с РА — достаточно сложная задача, даже при использовании самых современных и мощных патогенетических средств. Среди опрошенных пациентов, получавших ГИБП или ингибиторы JAK, 31,9% не считали свое состояние приемлемым. Этот показатель хорошо согласуется с числом пациентов, регулярно испытывающих боли в суставах (34,7%). Обращает на себя внимание очень высокая частота утомляемости — симптома, который в настоящее время считается одним из кардинальных для иммуновоспалительных РЗ. На неудовлетворительный контроль качества жизни пациентов на фоне проводимой терапии также указывает частое использование ГК и регулярный прием НПВП, которые требовались почти половине респондентов.

Конечно, в ходе телефонного опроса невозможно в полной мере оценить тяжесть РЗ. В частности, дистанционно нельзя определить такой принципиальный показатель активности заболевания, как выраженность объективных признаков артрита. Доверять оценку числа болезненных и припухших суставов пациенту, конечно же, не следует, поскольку здесь неизбежны серьезные ошибки. Это подтверждает чрезмерно высокая частота припухших суставов, отмеченная пациентами в ходе проведенного опроса (более 60%). Любопытно, что о наличии «распухших» суставов сообщали даже те пациенты, которые не испытывали выраженной боли и считали свое состояние приемлемым («PASS-положительные»).

С другой стороны, самооценка состояния, как было отмечено выше, может быть хорошим инструментом контроля эффективности терапии и динамики развития заболевания [21, 22]. Так, в недавно опубликованном исследовании J.M. Gwinnutt и соавт. [23], наблюдавших 1127 больных РА, была отмечена четкая связь между исходно положительным PASS и хорошей динамикой активности по DAS28 в течение 12 мес.

Мы не выявили существенных различий по влиянию различных ГИБП и ингибиторов JAK (с точки зрения респондентов) на значения PRO. Следует отметить, что многие клинические исследования и соответствующие метаанализы указывают на сходный и относительно умеренный эффект различных ГИБП и ингибиторов JAK на такие проявления РА, относящиеся к PRO, как боль, утомляемость и нарушение функции [24–26].

Например, весьма показательны данные американского регистра CORONA, в котором были представлены результаты лечения РТМ 667 больных РА, у которых ранее отмечалась неэффективность ингибиторов ФНО- α . Через 1 год после назначения РТМ минимальное клинически значимое улучшение ООСЗ, уменьшение боли, усталости и функциональных нарушений (по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire)) было отмечено у 49,0, 47,1, 49,8 и 23,2% пациентов соответственно. Об отсутствии проблем, связанных с ходьбой, самообслуживанием, обычными видами деятельности, болью/дискомфортом и тревогой/депрессией (согласно опроснику EQ-5D) через 12 месяцев сообщили менее трети (11–32%) пациентов [27].

Важным фактом, отмеченным в ходе настоящего исследования, стала высокая частота развития COVID-19 у пациентов с РА (более 40%), при этом 13,8% пациентов были госпитализированы, что косвенно свидетельствует о тяжелом течении этого инфекционного заболевания. Согласно данным опроса респондентов, частота инфекции SARS-CoV-2 и необходимости госпитализации статистически не различалась у пациентов, получавших разные ГИБП и ингибиторы JAK. Следует отметить, что формат телефонного опроса не позволяет оценить многие аспекты данной проблемы — в частности, определить частоту летальных исходов, связанных с COVID-19.

Вообще, информация о частоте развития, тяжести течения и неблагоприятных исходах COVID-19 у больных РЗ, представленная в российских и зарубежных публикациях, носит разноречивый характер и полностью зависит от популяции, выборки, цели исследования и времени его проведения, на что было указано в недавно представленной работе Е.Л. Насонова и соавт. [28].

В качестве примера зарубежного исследования, показавшего результаты, близкие к нашим, можно привести масштабную работу шведских ученых H. Bower и соавт. [29], оценивших влияние противоревматической терапии на риск госпитализации и летального исхода, связанных с COVID-19, у 115 317 пациентов с РЗ. Согласно полученным данным, вероятность этих событий у больных РЗ была значительно выше, чем в общей популяции: отношение шансов составило 1,33 (95% ДИ: 1,23–1,43) и 1,23 (95% ДИ: 1,08–1,40) соответственно. При этом риск госпитализации и гибели больных РА, получавших ГИБП и ингибиторы JAK, не был повышен в сравнении с пациентами, получавшими только сБПВП: 0,87 (95% ДИ: 0,64–1,20) и 0,88 (95% ДИ: 0,52–1,47) соответственно. Правда, имелась отчетливая тенденция к повышению вероятности развития COVID-19 и неблагоприятного исхода этого заболевания на фоне лечения РТМ и ингибиторами JAK, однако относительно небольшое число наблюдений сделало это отличие статистически не значимым.

Таким образом, проведение телефонного опроса больных РА, которым были назначены ГИБП и ингибиторы JAK в период пандемии COVID-19, показало ряд важных фактов, представляющих интерес для практикующих ревматологов. Это неоправданно широкое использование РТМ, достаточно частые отмены терапии из-за административных причин, а также относительно высокая частота неудовлетворенности пациентов лечением независимо от используемых ГИБП и ингибиторов JAK. Следует также обратить внимание на высокий риск развития COVID-19 у данной категории больных

и необходимость жесткого соблюдения мер профилактики этого серьезного инфекционного 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. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(3):363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
3. Michaud K, Pope J, van de Laar M, Curtis JR, Kannowski C, Mitchell S, et al. Systematic literature review of residual symptoms and an unmet need in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(11):1606-1616. doi: 10.1002/acr.24369
4. Aletaha D, Wang X, Zhong S, Florentinus S, Monastiriakos K, Smolen JS. Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):276-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.005
5. Lee YC, Cui J, Lu B, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: A longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353
6. Chevillard M, Belloli L, Ughi N, Adinolfi A, Casu C, Di Cicco M, et al. Use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in patients with inflammatory arthritis: A retrospective study on feasibility and impact on patient-reported outcomes in a real-life setting. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1253-1261. doi: 10.1007/s00296-021-04863-x
7. Ferucci ED, Day GM, Choromanski TL, Freeman SL. Outcomes and quality of care in rheumatoid arthritis with or without video telemedicine follow-up visits. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(3):484-492. doi: 10.1002/acr.24485
8. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2021;15(5):121-127. [Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121-127 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127
9. Eberhard A, Bergman S, Mandl T, Olofsson T, Rydholm M, Jacobsson L, et al. Predictors of unacceptable pain with and without low inflammation over 5 years in early rheumatoid arthritis — An inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):169. doi: 10.1186/s13075-021-02550-7
10. Katchamart W, Narongroeknawin P, Suppa-Udom B, Chanapai W, Srisomnuek A. Factors associated with and cutoff points for Patient Acceptable Symptom State (PASS) in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):779-786. doi: 10.1007/s10067-019-04860-3
11. Aouad K, Gaudin P, Vittecoq O, Morel J, Berthelot JM, Senbel E, et al. Cut-off value to identify a flare using the Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE-RA) questionnaire: Analysis of the TOSCA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):337-344. doi: 10.1093/rheumatology/keab261
12. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al.; COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: Report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7
13. Ciurea A, Papagiannoulis E, Bürki K, von Loga I, Micheroli R, Möller B, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the disease course of patients with inflammatory rheumatic diseases: Results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):238-241. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218705
14. Colls J, Lee YC, Xu C, Corrigan C, Lu F, Marquez-Grap G, et al. Patient adherence with a smartphone app for patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):108-112. doi: 10.1093/rheumatology/keaa202
15. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Применение ритуксимаба и других анти-В клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(1):7-17. [Nasonov EL, Lila AM. Rituximab and other anti-B-cell agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(1):7-17 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17
16. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):420-428 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
17. Boekel L, Wolbink GJ. Rituximab during the COVID-19 pandemic: Time to discuss treatment options with patients. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e154-e155. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00418-5
18. Andersen KM, Bates BA, Rashidi ES, Olex AL, Mannon RB, Patel RC, et al.; National COVID Cohort Collaborative Consortium. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: A retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e33-e41. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00325-8
19. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar MP, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102927. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102927
20. Насонов ЕЛ, Ли́ла 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
21. Kilic L, Erden A, Bingham CO 3rd, Gossec L, Kalyoncu U. The reporting of patient-reported outcomes in studies of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of 250 articles. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1300-1305. doi: 10.3899/jrheum.151177

22. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – A systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
23. Gwinnutt JM, Hyrich KL, Lunt M; RAMS Co-Investigators, Barton A, Verstappen SMM. Long-term outcomes of patients who rate symptoms of rheumatoid arthritis as 'satisfactory'. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1853-1861. doi: 10.1093/rheumatology/kez497
24. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD008334. doi: 10.1002/14651858.CD008334.pub2
25. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: A meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):333-341.
26. Strand V, Kaine J, Alten R, Wallenstein G, Diehl A, Shi H, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7
27. Harrold LR, John A, Best J, Zlotnick S, Karki C, Li Y, et al. Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2135-2140. doi: 10.1007/s10067-017-3742-2
28. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лила АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
29. Bower H, Frisell T, di Giuseppe D, Delcoigne B, Ahlenius GM, Baecklund E, et al.; ARTIS Study Group. Effects of the COVID-19 pandemic on patients with inflammatory joint diseases in Sweden: From infection severity to impact on care provision. *RMD Open*. 2021;7(3):e001987. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001987

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>
Матьянова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>
Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>
Бобкова А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>
Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>
Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита

В.Н. Сороцкая¹, А.О. Плахова¹, Б.Б. Халмурадова¹, Д.Ш. Вайсман², Р.М. Балабанова³

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

300012, Российская Федерация, Тула, пр. Ленина, 92

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

³ФГБНУ «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

²Russian Research Institute of Health 127254, Russian Federation, Moscow, Dobrolyubova str., 11

³V.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 12.01.2022

Принята 04.03.2022

К настоящему времени имеется большое количество работ, посвященных влиянию COVID-19 на течение аутоиммунных ревматических заболеваний и значению вакцинации для предупреждения этой опасной вирусной инфекции.

Цель исследования – оценить влияние коронавирусной инфекции на течение ревматоидного артрита (РА), тяжесть инфекции, влияние проводимой базисной терапии на исходы инфекции, а также роль вакцинации против COVID-19.

Материал и методы. Проведен опрос 134 больных с достоверным диагнозом РА и анализ их амбулаторных карт за период пандемии с января 2020 по июль 2021 г.

Результаты. Большая часть больных относилась к старшей возрастной группе (в среднем 62,7 года), имела среднюю длительностью болезни 13 лет, низкую или умеренную активностью РА, сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию, избыточную массу тела, сахарный диабет 2-го типа и др. Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды (ГК). 37 (27,6%) пациентов были вакцинированы вакциной Спутник V. Нежелательные явления у них были представлены болезненностью в месте инъекции ($n=6$) и кратковременным гриппоподобным синдромом ($n=6$). На ухудшение суставного синдрома указала 1 пациентка. COVID-19 перенесли 43 больных, никто из них не был вакцинирован. 7 пациентов были госпитализированы, 3 пациента скончались (у всех имелись тяжелые сопутствующие заболевания). В постинфекционный период длительно сохранялись: слабость (64%), ухудшение памяти (48,7%), снижение трудоспособности (38,5%), – что было связано с длительной (в среднем 42 дня) отменой БПВП.

Выводы. У вакцинированных Спутником V обострения заболевания не отмечались. COVID-19 выявлен у 43 (32,1%) пациентов, 7 из них нуждались в госпитализации, 3 скончались. Обострение РА в постинфекционном периоде было связано с длительной отменой БПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вакцинация, COVID-19, терапия БПВП

Для цитирования: Сороцкая ВН, Плахова АО, Халмурадова ББ, Вайсман ДШ, Балабанова РМ. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):157–161.

EFFECT OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION ON THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Valentina N. Sorotskaya¹, Anzhela O. Plakhova¹, Bahar B. Halmuradova¹, David S. Vaisman², Rimma M. Balabanova³

To date, there are numerous studies on the effect of COVID-19 on the course of autoimmune rheumatic diseases and the value of vaccination in preventing this dangerous viral infection.

Objective: to assess the effect of coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis (RA), the severity of infection, the effect of current baseline therapy on infection outcomes, and the role of vaccination against COVID-19.

Patients and methods. 134 patients with a reliable diagnosis of RA were interviewed and their outpatient records analysed during the pandemic period from January 2020 to July 2021.

Results. Most of the patients were in the older age group (62.7 years on average), had an average disease duration of 13 years, low to moderate RA activity, comorbidities including arterial hypertension, excess body weight, type 2 diabetes mellitus, etc. All patients received synthetic basic anti-inflammatory drugs (BAID) and glucocorticoids (GC). Thirty-seven (27.6%) patients were vaccinated with the Sputnik V vaccine. Their adverse events were represented by soreness at the injection site ($n=6$) and transient flu-like syndrome ($n=6$). Worsening of joint syndrome was reported by 1 patient. COVID-19 was suffered by 43 patients, none of whom were vaccinated. 7 patients were hospitalized, 3 patients died (all had severe comorbidities). In the post-infection period, weakness (64%), memory impairment (48.7%), reduced ability to work (38.5%) persisted for a long time (42 days on average), which was due to the long withdrawal of BAID.

Conclusion. No exacerbations of the disease were noted in those vaccinated with Sputnik V. COVID-19 was detected in 43 (32.1%) patients, 7 of whom required hospitalization and 3 died. Exacerbation of RA in the post-infection period was associated with prolonged withdrawal of BAID.

Key words: rheumatoid arthritis, vaccination, COVID-19, BAID therapy

For citation: Sorotskaya VN, Plakhova AO, Halmuradova BB, Vaisman DS, Balabanova RM. Effect of COVID-19 coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):157–161 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-157-161

Еще 20 лет назад на VIII конгрессе «Человек и лекарство» известный отечественный академик В.И. Покровский в своей лекции сказал, что «...вирусологи во всем мире на основании генетических исследований утверждают, что можно ждать появления нового варианта вируса гриппа, который по своим свойствам будет напоминать или в точности

повторять вирус... 1917–1918 г., унесший... около 20 млн жизней». Его слова подтвердились: почти два года мир живет в условиях пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [1].

К настоящему времени опубликовано огромное количество статей, касающихся патогенеза и клинических проявлений инфекции,

квинтэссенция которых представлена в отечественной медицинской периодике [2, 3]. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза COVID-19 лежит дисрегуляция врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, образованию аутоантител и, в конечном итоге, к поражению различных органов и систем.

В сыворотке крови больных COVID-19 обнаруживаются аутоантитела, характерные для ревматических заболеваний: антиядерные антитела, антитела к ДНК, ревматоидный фактор, антивирусные антитела и др., – что ставит перед ревматологами несколько вопросов. Во-первых, какова частота развития этой инфекции у пациентов с ревматической патологией и каковы ее последствия для данной категории больных. Кроме того, встает вопрос о возможности и необходимости продолжения патогенетической терапии глюкокортикоидами (ГК), цитостатиками, генно-инженерными биологическими препаратами и др.

Ассоциацией ревматологов России (АРР) разработаны рекомендации по ведению пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в период пандемии [4]. К настоящему времени отечественные клиницисты накопили опыт ведения пациентов, заболевших COVID-19 и перенесших эту болезнь [5, 6]. Мы представляем собственный опыт наблюдения за пациентами с ревматоидным артритом (РА) с января 2020 до июля 2021 г.

Цель исследования – оценить влияние коронавирусной инфекции на течение РА, тяжесть инфекции, влияние проводимой базисной терапии на исходы инфекции, а также роль вакцинации против COVID-19.

Материал и методы

Проведено одномоментное ретроспективное обследование пациентов с достоверным диагнозом РА, включающее заполнение разработанного нами опросника, осмотр больных и анализ их амбулаторных карт. Все пациенты проживают в одном из районов города Тулы и наблюдаются в поликлинике городской клинической больницы № 2 (главный врач – заслуженный врач России Томаева М.А.).

Статистическая обработка проведена с использованием программ Statistica (StatSoft Inc., США) и Excel (Microsoft Corp., США). Результаты корреляционного анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 134 больных, соответствующих критериям РА Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. 43 (32,1%) из них заболели COVID-19. Следует отметить, что ни один из этих 43 больных не был вакцинирован.

Для уточнения факторов, оказавших влияние на предрасположенность к инфекции, мы провели сравнительный анализ основных клинических показателей у перенесших и не перенесших COVID-19 (соответственно COVID-19+ и COVID-19–).

Большую часть пациентов составили лица женского пола старшего возраста (табл. 1). Продолжительность болезни в группе COVID-19+ была несколько больше, чем

в группе COVID-19– (в среднем 13,7 и 11,4 года соответственно). По клиническим стадиям различий практически не было: развернутая и поздняя стадии были у 94,2% не болевших и у 91,9% заболевших COVID-19. Аналогичная ситуация отмечена и по рентгенологическим стадиям: III и IV стадии отмечены у 95,2% не болевших и у 88,9% перенесших инфекцию. Функциональная способность в большинстве случаев была сохранной: 1-й и 2-й функциональные классы отмечались у большинства больных (92,3% и 90,9% соответственно).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА

Показатели	Всего	COVID-19–	COVID-19+
Число пациентов	134	91	43
Пол (женщины/мужчины), n	115/19	77/14	38/5
Средний возраст, лет	62,7	63,1	61,8
Средний вес, кг		73,8	72,9
Средняя длительность РА, лет	13	13,7	11,4
Клиническая стадия, %:			
– ранняя	6,7	5,8	8,1
– развернутая	59,7	59,3	51,4
– поздняя	33,6	34,9	40,5
Рентгенологическая стадия, %:			
– 2-я	9,7	4,8	11,1
– 3-я	68,7	72,3	75,0
– 4-я	21,6	22,9	13,9
Активность, %			
– ремиссия (DAS-28<2,6)	1,4	1,4	0
– низкая (2,6<DAS-28<3,2)	69,9	78,1	64,8
– умеренная (3,2<DAS-28<5,1)	24,7	20,5	31,2
– высокая (DAS-28>5,1)	4,0	0	4,0
Функциональный класс, %:			
– 1-й	42,8	42,9	39,4
– 2-й	50,7	49,4	51,5
– 3-й	7,5	6,5	6,1
– 4-й	–	1,2	3,0
HAQ	1,261	1,2	1,3

Примечание: РА – ревматоидный артрит; DAS-28 – Disease Activity Score; HAQ – Health Assessment Questionnaire

С целью уточнения влияния возраста на восприимчивость к инфекции мы разделили пациентов по возрастным критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В группе COVID-19+ лиц молодого и среднего возраста было больше (43,2%), чем в группе COVID-19– (27,9%). Следует отметить, что 18,6% лиц старческого возраста не заболели COVID-19 (рис. 1).

79,5% больных в группе COVID-19– имели ремиссию или низкую активность, а 20,5% – умеренную активность РА. В группе COVID-19+ ремиссию/низкую активность и умеренную активность имели соответственно 64,8% и 32,2%, а в 4% случаев отмечалась высокая активность (рис. 2).

Таким образом, среди заболевших COVID-19 было больше лиц молодого и среднего возраста с меньшей длительностью заболевания и более высокой активностью.

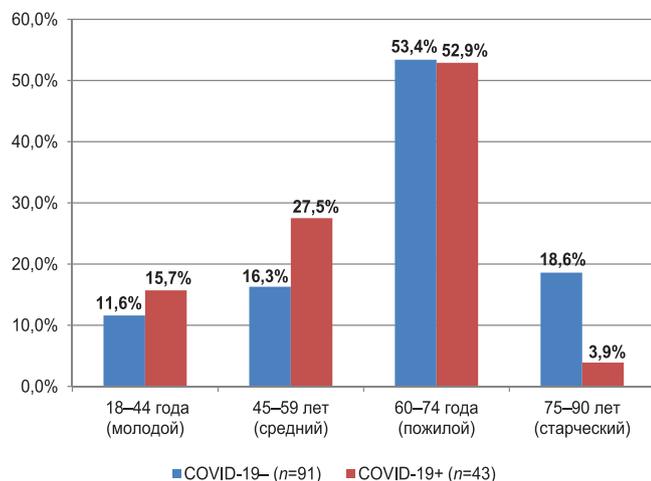


Рис. 1. Распределение больных по возрасту

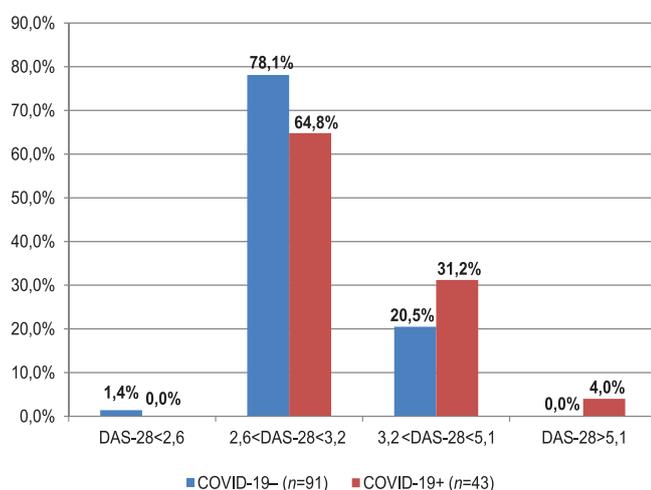


Рис. 2. Распределение больных по активности РА

Представляла интерес роль коморбидных заболеваний в формировании восприимчивости к вирусной инфекции (табл. 2).

Таблица 2. Частота коморбидных заболеваний в группах больных РА

Заболевания	COVID-19-	COVID-19+
Гипертоническая болезнь	51,6%	53,8%
Ожирение	31,6%	23,1%
Заболевание почек	14,3%	17,9%
Сахарный диабет	6,3%	15,3%
Инсульт (в анамнезе)	5,3%	5,1%
Инфаркт миокарда (в анамнезе)	4,2%	2,6%
Простудные заболевания >2–3 раз в году	32,6%	41,0%
Герпес 1-го типа	45,3%	58,9%

Как следует из таблицы 2, больные РА, заболевшие COVID-19, чаще имели гипертоническую болезнь, заболевание почек, а также простудные заболевания и герпес 1-го типа, что косвенно может свидетельствовать о снижении у них противовирусного иммунитета.

В целом по группе отмечена низкая приверженность вакцинации против гриппа (14,2%) и против пневмококковой инфекции (3,7%).

Практически все наблюдавшиеся нами пациенты с РА получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) согласно рекомендациям АРР. При сравнении терапии, которую пациенты анализируемых групп получали до развития инфекции, отмечались некоторые различия (табл. 3). Заболевшие COVID-19 чаще и в большей дозе получали метотрексат и метипред, что, скорее всего, связано с более высокой активностью процесса в этой группе по сравнению с незаболевшими, у большинства из которых была низкая активность болезни или ремиссия.

Таблица 3. Терапия БПВП в группах пациентов с РА

Терапия	COVID-19- (n=91)	COVID-19+ (n=43)
Базисная терапия	87,9%	100,0%
Метотрексат	63,6%	65,3%
средняя доза, мг/нед.	11 мг/нед.	13,5 мг/нед.
Лефлуномид	18,2%	27,7%
Плаквенил	36,4%	30,7%
Метипред	21,8%	27,3%
средняя доза, мг/сут.	4,0 мг/сут.	5,5 мг/сут.

1. Пациентка 72 лет поступила в тяжелом состоянии на 9-е сутки заболевания с развитием острого респираторного дистресс-синдрома.

2. Пациентка 62 лет поступила в тяжелом состоянии с двусторонней полисегментарной пневмонией (КТ-4). Состояние усугубилось декомпенсацией сахарного диабета 2-го типа.

3. Пациент 77 лет переведен из онкологического отделения, где проходил лечение по поводу рака мочевого пузыря. На фоне химиотерапии развилась COVID-19-пневмония.

Клинические проявления инфекции были представлены длительным лихорадочным синдромом, сухим или влажным кашлем, слабостью, ознобом, что присуще вирусным инфекциям. Но имелись и особенные проявления болезни: нарушение обоняния (58,1%), парестезии (48,8%), выраженная головная боль (58,1%), ухудшение памяти (48,8%), чувство страха смерти (30,2%).

COVID-19 отличается тем, что после завершения острого периода болезни в течение длительного времени остаются многие её проявления, которые принято называть «постковидным синдромом», хотя ВОЗ пока не определила такое состояние как самостоятельное заболевание. Наиболее часто у наблюдаемых нами больных оставались слабость (58,1%), ухудшение памяти (44,2%), снижение трудоспособности (34,9%) головные боли (25,6%) и тахикардия (25,6%).

В период реконвалесценции 16 (37,2%) пациентов отметили обострение РА. При подробном изучении анамнеза стало известно, что более половины переболевших (28 человек из 43) не принимали БПВП в среднем 46 дней. Госпитализация в ревматологическое отделение в связи с наличием клинических и лабораторных признаков воспалительной активности потребовалась одной пациентке, не принимавшей БПВП в течение 30 дней (метотрексат 10 мг/нед. и плаквенил 200 мг/сут.). У 2 пациентов,

получавших яквинус по 10 мг, заболевание протекало в легкой форме.

Таким образом, отмена базисной терапии на длительный период может быть одной из причин обострения РА у перенесших COVID-19.

Представляют интерес данные о влиянии вакцинации против COVID-19 на течение РА.

В 2020–2021 гг. 44,8% больных были вакцинированы от COVID-19; их средний возраст составил 62,4 года. Никаких серьезных нежелательных реакций выявлено не было, лишь у 6 пациентов была болезненность в месте инъекции, и еще у 6 – гриппоподобный синдром в течение 3–5 дней. Ухудшение суставного синдрома в течение двух недель отметила 1 пациентка, которой не потребовалось усиление терапии. Ревакцинацию прошли 19% больных РА. Жалоб на ухудшение общего состояния и отрицательной динамики суставного синдрома у них не отмечено.

Обсуждение

Уже два года весь мир живет в состоянии борьбы с тяжелой пандемией COVID-19. Особое внимание ревматологов к этой инфекции связано с тем, что больные ИВРЗ имеют повышенную восприимчивость к инфекциям, особенно вирусным, которая может быть связана с лечением препаратами иммуносупрессивного действия. В первых публикациях по данной проблеме имеются сведения об отсутствии статистически значимых различий в отношении риска инфицирования и тяжелого течения болезни между пациентами с ИВРЗ и общей популяцией, но подтверждена связь с пожилым возрастом, коморбидными заболеваниями и приемом ГК в дозе более 10 мг/сут. [7–9]. По нашим данным, COVID-19 заболели 32% больных РА, большинство из них были лица старшей возрастной группы, имеющие сопутствующие заболевания: сахарный диабет, артериальную гипертензию, заболевание почек. В то же время по сравнению с группой COVID-19 – среди заболевших было больше лиц молодого и среднего, т. е. трудоспособного, возраста, имевших большую возможность контактировать с инфекцией. Кроме того, эти пациенты не были вакцинированы. В более поздних работах появляются данные о том, что у больных РА заболеваемость COVID-19 повышена на 25%, а летальность – на 35% по сравнению с людьми без РА [10]. Эти факты требуют дальнейшего наблюдения за когортой больных РА. Среди наших пациентов скончались трое, но они имели тяжелые сопутствующие заболевания.

Важен вопрос, касающийся терапии БПВП в период инфекции и после неё. Все наши пациенты получали терапию согласно рекомендациям АРР: метотрексат или лефлуноמיד в сочетании с гидроксихлорохином

и небольшими дозами ГК, – что позволяло сохранять низкую или умеренную активность болезни. У заболевших COVID-19 отмечена более высокая активность РА, что обуславливало необходимость применения более высоких доз метотрексата и ГК.

На необходимость продолжения базисной терапии в период эпидемии указывают многие исследователи [11–13]. Среди наших пациентов никто не получал генно-инженерные биологические препараты, двое принимали тофацитиниб, и заболевание у них протекало в легкой форме. Безопасность таргетных БПВП подчеркивается и рядом зарубежных исследователей [11, 14].

Важен вопрос о длительности прерывания базисной терапии в период пандемии. По нашим данным, обострение РА после перенесенной инфекции связано только с длительным периодом отмены БПВП.

Клинические проявления постковидного синдрома практически не отличались от описанных другими авторами [15].

Особый интерес представляет вопрос о необходимости вакцинации, т. к. появляются публикации о развитии ИВРЗ после неё [16]. Среди наших вакцинированных и ревакцинированных пациентов не было серьезных неблагоприятных реакций и случаев обострения РА.

Выводы

1. 43 из 134 (32%) наблюдавшихся больных РА перенесли COVID-19, среди них не было вакцинированных пациентов.

2. **Пневмония** выявлена у **19 из 43 (44%)** заболевших COVID-19, при этом госпитализация потребовалась в **7 (36,8%) случаях**. **Летальный исход** отмечался у **3 пациентов** и ассоциировался с поздней госпитализацией и декомпенсацией коморбидной патологии.

3. Вакцинация от COVID-19, как и ревакцинация, не вызывала тяжелых нежелательных явлений и обострения основного заболевания.

4. Обострение РА было связано только с длительной отменой базисной терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Покровский ВИ. Инфекционная патология: вчера, сегодня, завтра. В кн.: *Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний. Лекции для практических врачей*. М.;2002:7–17. [Pokrovsky VI. Infectious pathology: yesterday, today, tomorrow. In: *Profilaktika, diagnostika i farmakoterapiya nekotorykh infektsionnykh zabolevaniy. Lektsii dlya prakticheskikh vrachev*. Moscow;2002:7–17. (In Russ.)].
2. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5–30. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
3. Белов БС, Лиля АМ. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31–36. [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31–36. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-31-36

4. Насонов ЕЛ, Ли́ла 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
5. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ. COVID-19: ревматологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(16):18-25. [Belov BS, Muravyova NV, Tarasova GM. COVID-19: Rheumatological aspects. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(16):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-16-18-25
6. Вахлевский ВВ, Тыренко ВВ, Свиницкая ИС, Крюков ЕВ. Особенности течения ревматических заболеваний на фоне новой коронавирусной инфекции. *ПМЖ «Медицинское обозрение»*. 2021;5(2):84-88. [Vakhlevskiy VV, Tyrenko VV, Svintsitskaya IS, Kryukov EV. Patterns of the rheumatic disease course in the setting of a new coronavirus infection. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(2):84-88. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88
7. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al.; COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: Report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7
8. Aries P, Iking-Konert C. No increased rate of SARS-CoV-2 infection for patients with inflammatory rheumatic diseases compared with the general population in the city of Hamburg (Germany). *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 7;annrheumdis-2020-218400. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218400
9. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
10. England BR, Roul P, Yang Y, Kalil AC, Michaud K, Thiele GM, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2179-2188. doi: 10.1002/art.41800
11. 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
12. Dewanjee S, Kandimalla R, Kalra RS, Valupadas C, Vallamkondu J, Kolli V, et al. COVID-19 and rheumatoid arthritis crosstalk: Emerging association, therapeutic options and challenges. *Cells*. 2021;10(12):3291. doi: 10.3390/cells10123291
13. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):521-537. doi: 10.1007/s00134-021-06394-2
14. Massalska M, Maslinski W, Ciecchomska M. Small molecule inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond: Latest updates and potential strategy for fighting COVID-19. *Cells*. 2020;9(8):1876. doi: 10.3390/cells9081876
15. Каратеев АЕ, Амirdжанова ВН, Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Погожева ЕЮ, 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):255-262. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262
16. 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 Gam-COVID-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

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

Плахова А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-9370>

Халмурадова Б.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9287-3794>

Вайсман Д.Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3370-0965>

Балабанова Р.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>

К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями

М.Ф. Бекетова¹, В.В. Бабак², М.Д. Супрун², Т.В. Бекетова^{2,3}, О.А. Георгинова¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 12
² ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

¹ Lomonosov Moscow State University 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 12
² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34а
³ Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

Контакты: Бекетова Мария Федоровна, beketova_maria@rambler.ru
Contacts: Mariia Beketova, beketova_maria@rambler.ru

Поступила 02.02.2022
Принята 04.03.2022

Среди актуальных проблем ревматологии рассматривается возможность развития широкого спектра отдаленных последствий COVID-19, так называемого постковидного синдрома (ПКС). Представлены результаты собственного исследования, в ходе которого среди 45 пациентов старше 18 лет с различными ревматическими заболеваниями (РЗ) ПКС выявлен в 20% случаев (6 пациентов с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом (АНЦА-СВ), 1 – с ревматоидным артритом, 1 – с ювенильным артритом, 1 – с остеоартритом). ПКС при АНЦА-СВ протекал тяжелее и многообразнее, чем при других РЗ: чаще отмечались изменения легких по данным компьютерной томографии (вплоть до поражения 75% легочной паренхимы), присутствовали миалгии, артралгии, выявлены случаи поражения кожи и нервной системы (синдром Гийена – Барре). В большинстве случаев ПКС закончился выздоровлением, у одного пациента с АНЦА-СВ наступила внезапная сердечно-сосудистая смерть. Частота рецидивов РЗ у пациентов с ПКС составила 9%, при АНЦА-СВ на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом рецидивы не отмечены. Собственные результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что пациенты с РЗ, перенесшие COVID-19, требуют тщательного продолжительного мониторинга для выявления отдаленных осложнений коронавирусной инфекции и ранней диагностики рецидива основного заболевания.

Ключевые слова: постковидный синдром, лонг-ковид, COVID-19, коронавирусная болезнь 2019, ревматическое заболевание, АНЦА-ассоциированные системные васкулиты

Для цитирования: Бекетова МФ, Бабак ВВ, Супрун МД, Бекетова ТВ, Георгинова ОА. К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):162–164.

ON THE ISSUE OF POST COVID-19 CONDITION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Mariia F. Beketova¹, Valeriya V. Babak², Marina D. Suprun², Tatiana V. Beketova^{2,3} Olga A. Georginova¹

Actual problems of rheumatology include the possibility of developing a wide range of long-term consequences of COVID-19, so-called post-COVID syndrome (PCS). The results of our own research are presented, during which among 45 patients over 18 years with rheumatic diseases (RD) PCS was detected in 20% cases: 6 of them had ANCA-associated vasculitis (AAV) and one each for rheumatoid arthritis, juvenile arthritis and osteoarthritis. In AAV cases PCS was more severe and varied than in other RD: lung lesions according to computed tomography (up to the damage 75% of the lung parenchyma), skin and nervous (Guillain–Barré syndrome) lesions, myalgias, arthralgias were present. In most patients PCS ended in recovery, sudden death occurred only in the patient with AAV. The frequency of RD's relapses in patients with PCS was 9%. Relapses were not noted in AAV, against the background of anti-B cell therapy with rituximab.

Our own results and literature data indicate that patients with RD after COVID-19 need careful continuous monitoring to detect long-term complications of coronavirus infection and early diagnosis of relapses of the underlying disease.

Key words: post-COVID syndrome, long-COVID, COVID-19, coronavirus disease 2019, rheumatic diseases, ANCA-associated vasculitis

For citation: Beketova MF, Babak VV, Suprun MD, Beketova TV, Georginova OA. On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):162–164 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-162-164

За последний год в журнале «Научно-практическая ревматология» большое внимание было уделено вопросам коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease 2019; COVID-19) у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) [1, 2]. Среди проблем – возможность развития широкого спектра отдаленных последствий COVID-19 (так называемого постковидного синдрома (ПКС)), включая тромбозы сосудов разного типа и калибра, аваскулярный некроз костей, мышечно-суставные и дерматологические симптомы, и др. [3–6]. Несмотря на то, что были предложены отдельные классификации [7, 8], до настоящего времени общепринятого определения и единой номенклатуры ПКС не разработано.

Мы хотели бы привести дополнительные свидетельства актуальности данной проблемы и предоставить данные собственного наблюдения, направленного на изучение распространенности и особенностей ПКС у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). В ходе работы был проведен телефонный и/или онлайн-опрос пациентов старше 18 лет с РЗ с помощью разработанной анкеты для выявления случаев COVID-19 и его отдаленных последствий. При необходимости проводили дополнительное обследование пациентов. Критерии включения в исследование: наличие подтвержденной коронавирусной инфекции при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или иммуноферментного

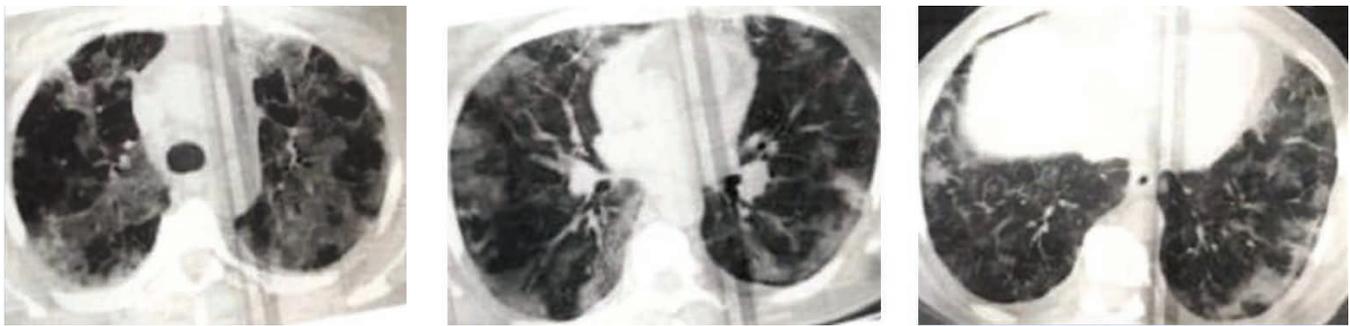


Рис. 1. КТ органов грудной клетки у пациентки 69 лет с ремиссией ГПА через 90 дней после начала COVID-19

анализа (ИФА) и/или при несомненных данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и/или госпитализация в коронавирусный стационар. В группу вошло 45 пациентов: 24 – с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ); 10 – с системной склеродермией; 3 – с ревматоидным артритом (РА); 2 – с ревматической полимиалгией (РПМ); 1 – с системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом; 4 – с остеоартритом. Исследование было сфокусировано на соматической патологии, психические нарушения не исследовали. ПКС диагностировали в случае поражения органов через 40 дней и более от начала COVID-19.

Среди 45 пациентов с РЗ отдаленные осложнения COVID-19, которые были классифицированы как ПКС, выявлены у 9 (20%) пациентов: у 6 с АНЦА-СВ (3 – с гранулематозом с полиангиитом (ГПА); 2 – с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА); 1 – с микроскопическим полиангиитом (МПА)), у 1 с РА, у 1 с ювенильным артритом и у 1 с остеоартритом. Медиана возраста составила 41 (20–69) год; 78% обследованных – женщины. Во всех случаях отсутствие активности основного заболевания подтверждено клинически и лабораторно-инструментальными методами, были исключены другие инфекции. У 5 пациентов с АНЦА-СВ (2 – с ГПА, 2 – с ЭГПА, 1 – с МПА) при КТ выявлено двустороннее поражение легких (25–75% вовлечения легочной ткани с участками матового стекла; рис. 1), среди них у 2 выявлены участки фиброза. Все пациенты с поражением легких прошли стационарное обследование и лечение (метипред 8–24 мг/сут.) с последующей положительной динамикой или полным разрешением изменений по данным КТ. Кроме того, в случае МПА, помимо сохранения изменений в легких по данным КТ, на 42-й день после начала COVID-19 развилась клиническая картина синдрома Гийенна – Барре (содержание белка в спинномозговой жидкости при люмбальной пункции – 0,46 г/л), после присоединения высоких в/в доз человеческого иммуноглобулина на фоне снижения дозы метипреда достигнуто выздоровление с нормализацией КТ и полным обратным развитием неврологической симптоматики. Выявлены два случая поражения кожи: у пациентки с ГПА (выраженный распространенный прогрессирующий тяжелый полиморфный дерматит, напоминающий токсикодермию; рис. 2) и у пациентки с остеоартритом (зудящие эритематозные высыпания на голенях). У 3 пациентов (1 – с ГПА, 1 – с ЭГПА, 1 – с РА) отмечались миалгии. Также выявлены случаи появления головной боли (при ювенильном артрите), аносмии и нарушений сна (у 1 пациента с РА), артралгий



Рис. 2. Поражение кожи у пациентки 59 лет с ремиссией ГПА через 60 дней после начала COVID-19 в отсутствии эозинофилии и лабораторной воспалительной активности

(у 1 пациента с ЭГПА). Стоит отметить, что у 2 пациентов с ЭГПА нельзя исключить развитие гиперчувствительного пневмонита, учитывая полипрагмазию.

У большинства пациентов ПКС завершился выздоровлением. В одном случае спустя 6 месяцев после COVID-19 у пациента с ГПА наступила внезапная смерть без предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, на фоне отмены антикоагулянтной терапии, назначенной в период коронавирусной инфекции. Частота рецидивов у пациентов с РЗ составила 9% (2 пациента с РА, 2 пациента с РПМ; в одном случае наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием клиники гигантоклеточного артериита). При АНЦА-СВ на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом рецидивы не отмечены.

Обращает на себя внимание ряд тяжелых проявлений поздних осложнений COVID-19 в группе пациентов с АНЦА-СВ: двустороннее поражение легких с вовлечением 45–75% легочной паренхимы, синдром Гийенна – Барре, распространенный дерматит. У пациентов с другими РЗ поражения легких не выявлено, отсутствовали тяжелые поражения других органов и систем.

Особенностями АНЦА-СВ является высокая частота поражений респираторных органов, генерализованное некротизирующее поражение мелких сосудов различных органов и систем, патологически связанное с иммуноопосредованной активацией нейтрофилов [9]. В свою очередь, для COVID-19 тяжелого течения также характерны поражение легких, продукция антител, патологическая активация нейтрофилов, активация альтернативного/лептинового пути системы комплемента [10], эндотелит и особенно явления так называемого имунотромбоза, что характерно и для иммуновоспалительных РЗ [1, 11]. Близость патогенетических механизмов COVID-19 и иммуновоспалительных РЗ, прежде

всего с АНЦА-СВ, может способствовать развитию отдаленных последствий COVID-19 [1]. Следует отметить, что в последнее время появились сообщения о возможной связи развития АНЦА-СВ и вакцинации против коронавируса [12].

Помимо отдаленных осложнений коронавирусной инфекции, необходимо обсуждать возможность рецидива иммуновоспалительных РЗ на фоне отмены иммунодепрессивных препаратов в период COVID-19. Так, в собственной группе обострение заболевания отмечено в 2 случаях РПМ и 2 случаях РА. Вместе с тем среди пациентов с АНЦА-СВ, получавших анти-В-клеточную терапию ритуксимабом, рецидивы не наблюдались, что подчеркивает высокую эффективность терапии, направленной на деплецию В-клеток, при АНЦА-СВ.

Таким образом, представленные нами наблюдения и данные литературы свидетельствуют о том, что пациенты

с иммуновоспалительными РЗ, прежде всего с АНЦА-СВ, перенесшие COVID-19 (или вакцинацию), требуют внимательного продолжительного мониторинга для выявления отдаленных осложнений коронавирусной инфекции и ранней диагностики рецидива основного 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. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1): 5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
2. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
3. Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
4. Shabaka A, Gruss E, Landaluce-Triska E, Gallego-Valcarce E, Cases-Corona C, Ocaña J, et al. Late thrombotic complications after SARS-CoV-2 infection in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2021;25(4):507-514. doi: 10.1111/hdi.12935
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1
6. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
7. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621
8. Becker RC. COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):587-594. doi: 10.1007/s11239-021-02375-w
9. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319
10. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6): 1488-1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644
11. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(5):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
12. Shakoob MT, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-associated vasculitis following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(4):611-613. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.016

Бекетова М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

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

Супрун М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>

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

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

On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases

Mariia F. Beketova¹, Valeriya V. Babak², Marina D. Suprun², Tatiana V. Beketova^{2,3}, Olga A. Georginova¹

¹Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 12

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

³Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation
121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

Actual problems of rheumatology include the possibility of developing a wide range of long-term consequences of COVID-19, so-called post-COVID syndrome (PCS). The results of our own research are presented, during which among 45 patients over 18 years with rheumatic diseases (RD) PCS was detected in 20% cases: 6 of them had ANCA-associated vasculitis (AAV) and one each for rheumatoid arthritis, juvenile arthritis and osteoarthritis. In AAV cases PCS was more severe and varied than in other RD: lung lesions according to computed tomography (up to the damage 75% of the lung parenchyma), skin and nervous (Guillain – Barré syndrome) lesions, myalgias, arthralgias were present. In most patients PCS ended in recovery, sudden death occurred only in the patient with AAV. The frequency of RD's relapses in patients with PCS was 9%. Relapses were not noted in AAV, against the background of anti-B cell therapy with rituximab.

Our own results and literature data indicate that patients with RD after COVID-19 need careful continuous monitoring to detect long-term complications of coronavirus infection and early diagnosis of relapses of the underlying disease.

Key words: post-COVID syndrome, long-COVID, COVID-19, coronavirus disease 2019, rheumatic diseases, ANCA-associated vasculitis

For citation: Beketova MF, Babak VV, Suprun MD, Beketova TV, Georginova OA. On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):162–164 (In Russ.).

К ВОПРОСУ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.Ф. Бекетова¹, В.В. Бабак², М.Д. Супрун², Т.В. Бекетова^{2,3}, О.А. Георгинова¹

Среди актуальных проблем ревматологии рассматривается возможность развития широкого спектра отдаленных последствий COVID-19, так называемого постковидного синдрома (ПКС). Представлены результаты собственного исследования, в ходе которого среди 45 пациентов старше 18 лет с различными ревматическими заболеваниями (РЗ) ПКС выявлен в 20% случаев (6 пациентов с ANCA-ассоциированным системным васкулитом (АНЦА-СВ), 1 – с ревматоидным артритом, 1 – с ювенильным артритом, 1 – с остеоартритом). ПКС при АНЦА-СВ протекал тяжелее и многообразнее, чем при других РЗ: чаще отмечались изменения легких по данным компьютерной томографии (вплоть до поражения 75% легочной паренхимы), присутствовали миалгии, артралгии, выявлены случаи поражения кожи и нервной системы (синдром Гийена – Барре). В большинстве случаев ПКС закончился выздоровлением, у одного пациента с АНЦА-СВ наступила внезапная сердечно-сосудистая смерть. Частота рецидивов РЗ у пациентов с ПКС составила 9%, при АНЦА-СВ на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом рецидивы не отмечены. Собственные результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что пациенты с РЗ, перенесшие COVID-19, требуют тщательного продолжительного мониторинга для выявления отдаленных осложнений коронавирусной инфекции и ранней диагностики рецидива основного заболевания.

Ключевые слова: постковидный синдром, лонг-ковид, COVID-19, коронавирусная болезнь 2019, ревматические заболевания, ANCA-ассоциированные системные васкулиты

Для цитирования: Бекетова МФ, Бабак ВВ, Супрун МД, Бекетова ТВ, Георгинова ОА. К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):162–164.

doi: 10.47360/1995-4484-2022-162-164

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 12
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента РФ
121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Contacts: Mariia Beketova, beketova_maria@rambler.ru
Контакты: Бекетова Мария Федоровна beketova_maria@rambler.ru

Поступила 02.02.2022
Принята 04.03.2022

Over the last year, the Journal «Rheumatology Science and Practice» has widely discussed the issues of coronavirus disease 2019 (coronavirus disease 2019; COVID-19) in patients with rheumatic diseases (RD) [1, 2]. One of the problems is the possibility of developing wide clinical spectrum of long-term consequences COVID-19 (so-called post-COVID syndrome, PCS), including vessels' thrombosis of various sizes and types, avascular necrosis of bones, dermatological and musculo-articular symptoms, etc [3–6]. Although are of interest the classifications developed by C. Fernandez-de-Las Penas et al. and R. Becker [7, 8], today a generally accepted definition and a unified nomenclature of PCS has not been formulated.

We would like to bring further evidence regarding this point by providing data from our own study, the purpose of which was estimate the prevalence of PCS in patients with RD over 18 years of age and to characterize the features of its clinical course. A telephone/online survey of COVID-19 patients with rheumatic diseases has been conducted to detect lung and other organ damage 40 days or more after the coronavirus infection. If it necessary, additional examination was carried out. The inclusion criterion was the laboratory confirmation of SARS-CoV-2 virus and/or undoubted data of chest computed tomography (CT) and/or hospitalization in COVID-19 hospitals. Our group



Fig. 1. Lung changes on CT scan in patient 69-year-old with GPA in remission in GPA 90 days after COVID-19 onset

included 45 patients: 24 had ANCA-associated vasculitis (AAV), 10 – systemic sclerosis, 3 – rheumatoid arthritis (RA), 2 – polymyalgia rheumatic (PMR), 1 – systemic lupus erythematosus (with antiphospholipid syndrome) and 4 – osteoarthritis. The study was focused on somatic pathology, psychiatric disorders have not been studied.

Long-term complications of COVID-19 (which are classified as PCS) have been detected in 9 (20%) patients: 6 of them had AAV (3 – granulomatosis with polyangiitis (GPA); 2 – with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA); 1 – with microscopic polyangiitis (MPA)) and one each for RA, juvenile arthritis and osteoarthritis. Median age was 41 (20–69) years, 78% women. In all cases there was no detected activity of the main disease, and other infections were excluded. In 5 patients with AAV (2 – GPA, 2 – EGPA, 1 – MPA) long-term consequences of COVID-19 included lung involvement (changes on CT scan with 25–75% damage of lung parenchyma noted 70–150 days after acute COVID-19; 5/5 – ground-glass opacity, 2/5 – fibrosis; fig. 1). All patients with lung injury underwent hospital examination and treatment methylprednisolone 8–24 mg per day with subsequent positive dynamics or complete resolution of changes according to CT data. On 42 day after the onset of COVID-19 one patient with MPA and lung involvement (CT 45% damage with frosted glass symptom) developed a clinical presentation of Guillain-Barré syndrome, the protein content in the cerebrospinal fluid was 0.46 g/L. After the addition of high doses of intravenous human immunoglobulin against the background of a decrease in the dose of methylprednisolone, recovery was achieved with CT normalization and complete reverse development of neurological symptoms. Two cases of dermatological manifestations developed in one GPA with severe dermatitis by type toxicoderma (60 days after COVID-19) and in one osteoarthritis with itchy epithemic rash on the legs. Three patients had myalgias (1 – GPA, 1 – EGPA, 1 – RA). Also detected cases of headache (with juvenile arthritis), anosmia and sleep disturbance (RA), arthralgia (EGPA). Hypersensitivity pneumonitis development cannot be excluded in two patients with EGPA, considering the polypharmacy.

In most patients, PCS ended in recovery. Sudden death occurred 6 months later only in the patient with GPA without a history of heart disease against the background of anticoagulant therapy's withdrawal, prescribed during the period of coronavirus infection. The frequency of RD's relapses in PCS patients was 9% (2 – RA and 2 – PMR, one of them with developing clinics of giant cell arthritis). Relapses were



Fig. 2. Dermatitis in patient 59-year-old with GPA in remission 60 days after COVID-19 onset

not noted in AAV, against the background of anti-B-cell therapy with rituximab.

PCS in cases of AAV was more severe and varied than in other RD: bilateral lung lesions involving 45–75% of the lung parenchyma, skin and nervous (Guillain – Barré syndrome) lesions, myalgias, arthralgias were present. The features of AAV are a high frequency of lesions of the respiratory organs, generalized necrotizing lesions of small vessels of various organs and systems, pathologically associated with immune-mediated activation of neutrophils [9]. Severe COVID-19 is characterized by endothelitis, pathological activation of neutrophils, activation of the alternative/leptin pathway of the complement system, autoantibody production, and the phenomenon of immunothrombosis, which is also characteristic of immunoinflammatory RD [1, 10, 11]. The proximity of the pathogenetic mechanisms of COVID-19 and immunoinflammatory RD, primarily AAV, may contribute to the development of long-term consequences of COVID-19 [1]. It should be noted that recently reports of a possible connection between the development of AAV and vaccination against coronavirus were appeared [12].

In addition to PCS, it is necessary to discuss the possibility of RD's relapses against the background of drug withdrawal during COVID-19. In our own group, relapses were noted in two patients with PMR and two with RA. However, among patients with AAV, who received anti-B-cell therapy with rituximab, relapses were not observed. These data underline the high efficacy of B-cell depletion therapy in AAV.

Thereby, our observations and literature data indicate that patients with immunoinflammatory RD, primarily AAV, after COVID-19 (or after coronavirus vaccination) need careful continuous monitoring to detect long-term complications of coronavirus infection and early diagnosis of relapses of the underlying disease.

REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
2. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ, А́наниева ЛП, Лиси́цина 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
3. Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
4. Shabaka A, Gruss E, Landaluce-Triska E, Gallego-Valcarce E, Cases-Corona C, Ocaña J, et al. Late thrombotic complications after SARS-CoV-2 infection in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2021;25(4):507-514. doi: 10.1111/hdi.12935
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1
6. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
7. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621
8. Becker RC. COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):587-594. doi: 10.1007/s11239-021-02375-w
9. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319
10. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6):1488-1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644
11. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(5):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
12. Shakoor MT, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-associated vasculitis following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(4):611-613. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.016

Beketova M.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

Babak V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Suprun M.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>

Beketova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Georginova O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

Обзор рекомендаций American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation по лечению системных васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточного артериита и артериита Такаюсу)

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, И.Ю. Попов¹, В.А. Зеленов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
³ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» Россия, 107023, г. Москва, ул. Большая Семёновская, 38

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15
³Moscow Polytechnic University, 107023, Russian Federation, Moscow, B. Semyonovskaya St, 38

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова, tvbek@rambler.ru
Contacts: Tatiana Beketova, tvbek@rambler.ru

Поступила 11.01.2022
Принята 04.03.2022

Обсуждаются основные положения рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) и Фонда васкулитов (Vasculitis Foundation) по лечению пациентов с системными васкулитами крупных сосудов, которые были опубликованы в августе 2021 г. В результате подробного рассмотрения современных данных группой экспертов были предложены 22 рекомендации и 2 дополнения для гигантоклеточного артериита (ГКА), а также 20 рекомендаций и 1 дополнение для артериита Такаюсу (АТ), на основании которых представлены алгоритмы лечения пациентов с данными заболеваниями. Зафиксировано расширение значения генно-инженерной биологической терапии, в первую очередь тоцилизумаба при ГКА и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при АТ. Новые рекомендации не должны рассматриваться как окончательные стандарты, но призваны стать основанием для выбора персонализированной стратегии лечения больных с васкулитами крупных сосудов и послужить отправной точкой для дальнейших исследований.

Ключевые слова: системный васкулит крупных сосудов, гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, лечение, биологическая терапия

Для цитирования: Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Зеленов ВА. Обзор рекомендаций American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation по лечению системных васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточного артериита и артериита Такаюсу). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):165–173.

REVIEW OF GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LARGE VESSEL VASCULITIS PRESENTED IN 2021 BY THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / VASCULITIS FOUNDATION

Tatiana V. Beketova^{1,2}, Ivan Yu. Popov¹, Vasily A. Zelenov¹

The main statements of the recommendations of the American College of Rheumatology and the Vasculitis Foundation on the treatment of patients with systemic vasculitis of large vessels, published in August 2021, are discussed. As a result of a detailed review of current data, a group of experts proposed 22 recommendations and 2 ungraded position statements for giant cell arteritis (GCA), as well as 20 recommendations and 1 ungraded position statement for Takayasu arteritis (AT), on the basis of which algorithms for the treatment of patients with these diseases are presented. An expansion of the value of genetically engineered biological therapy, primarily tocilizumab in GCA and tumour necrosis factor alpha inhibitors in AT, has been recorded. The new recommendations should not be considered as final standards, but are intended to become the basis for choosing a personalized treatment strategy for patients with large vessels vasculitis and serve as a starting point for further research.

Key words: large vessel vasculitis, giant cell arteritis, Takayasu arteritis, tocilizumab, tumour necrosis factor α inhibitors
For citation: Beketova TV, Popov IYu, Zelenov VA. Review of guideline for the management of large vessel vasculitis presented in 2021 by the American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):165–173 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-165-173

Системные васкулиты (СВ) крупных сосудов представляют собой группу воспалительных ревматических заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением крупных артерий, аорты и ее главных ветвей, при этом артерии другого калибра также могут быть вовлечены. Воспалительное поражение сосудистой стенки приводит к ишемии соответствующих органов и может осложняться потерей зрения, церебральной ишемией, другими жизнеугрожающими проявлениями. СВ крупных сосудов включают гигантоклеточный артериит (ГКА; устаревший термин – болезнь Хортона) и артериит Такаюсу (АТ; устаревший термин – неспецифический аортоартериит). Несмотря на бурное развитие за последнее десятилетие методов генно-

инженерной биологической терапии, лечение этих заболеваний до настоящего времени недостаточно разработано и остается одной из важных проблем практической ревматологии.

В августе 2021 г. группой экспертов – членов Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) – в сотрудничестве с Фондом васкулитов (VF, Vasculitis Foundation) были опубликованы рекомендации по лечению пациентов с различными группами СВ, включая СВ крупных сосудов [1], узелковый полиартериит [2] и СВ, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [3]. Обзор последних был опубликован в журнале «Научно-практическая ревматология» [4].

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

(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) доказательства, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), были отнесены к высокому уровню достоверности; рекомендации, опирающиеся на результаты наблюдательных исследований, – к низкому уровню достоверности.

Предложенные 22 рекомендации и 2 дополнения для ГКА (табл. 1), а также 20 рекомендаций и 1 дополнение для АТ (табл. 2) освещают ключевые вопросы диагностики, лечения и клинико-лабораторного мониторинга пациентов.

Таблица 1. Рекомендации ACR/VF-2021 по диагностике, лечению и клинико-лабораторному мониторингу пациентов с ГКА [1]

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
Диагностика ГКА	
Рекомендация 1. Пациентам с подозрением на ГКА в качестве метода диагностики рекомендована односторонняя биопсия височной артерии, нежели двусторонняя.	Низкий
Рекомендация 2. Рекомендованный размер биоптата височной артерии >1 см.	Низкий
Рекомендация 3. При подозрении на ГКА рекомендована биопсия височной артерии, нежели выполнение УЗДС височной артерии.	Низкий
Рекомендация 4. У пациентов с подозрением на ГКА рекомендована биопсия височной артерии в период 2 недель после начала приема ГК.	Низкий
Рекомендация 5. В качестве диагностики ГКА рекомендована биопсия височной артерии, нежели МРТ черепных артерий.	Низкий
Рекомендация 6. При отрицательных результатах биопсии височной артерии в качестве дополнительных методов рекомендованы использование неинвазивной визуализации крупных сосудов и клиническая оценка, нежели только клиническая оценка состояния пациента.	От очень низкого до низкого
Рекомендация 7. У пациентов с впервые диагностированным ГКА рекомендовано проведение неинвазивной инструментальной визуализации сосудов для оценки степени поражения.	Очень низкий
Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего ГКА	
Рекомендация 1. При ГКА без признаков ишемии головного мозга предпочтительно назначение ГК внутрь в высоких дозах, нежели в виде в/в пульс-терапии. Пульс-терапия ГК взрослым: МП в/в 500–1000 мг/сут. на протяжении 3–5 дней. Пульс-терапия ГК детям: МП в/в 30 мг/кг/сутки (не более 1000 мг/сут.) на протяжении 3–5 дней. Высокие дозы ГК внутрь взрослым: эквивалентно преднизолону 1 мг/кг/сут., не более 80 мг/сут. Высокие дозы ГК внутрь детям: преднизолон 1–2 мг/кг/сут. (не более 60 мг/сут.).	От очень низкого до низкого
Рекомендация 2. Для ГКА с риском потери зрения предпочтительно назначение ГК в виде в/в пульс-терапии, нежели внутрь в высоких дозах.	Очень низкий
Рекомендация 3. Предпочтителен ежедневный прием ГК, нежели через день (альтернирующий режим).	Низкий
Рекомендация 4. Рекомендовано применение ГК внутрь в высоких дозах, нежели в средних дозах.	От очень низкого до низкого
Рекомендация 5. Пациентам с недавно диагностированным ГКА рекомендовано назначение ГК в сочетании с ТЦЗ, нежели монотерапия ГК.	От низкого до высокого
Рекомендация 6. Для активной стадии ГКА с экстракраниальным поражением крупных сосудов предпочтительно лечение ГК внутрь в сочетании с иммуносупрессантами, нежели монотерапия ГК. Иммуносупрессанты: АЗА, ЛЕФ, МТ, ММФ, ЦФ.	От очень низкого до низкого
Рекомендация 7. НЕ рекомендовано назначение ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины) в качестве компонента патогенетической терапии ГКА.	Очень низкий
Рекомендация 8. При ГКА с тяжелым поражением позвоночных, сонных артерий или нарушением в них кровотока рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты.	От низкого до умеренного
Рекомендация 9. Пациентам с рецидивом ГКА, получавшим лечение ГК в средних/высоких дозах, для повторной индукции ремиссии рекомендовано присоединение иммуносупрессантов (ЦФ, АЗА, МТ и т. д.).	†
Рекомендация 10. Пациентам с рецидивом ГКА и признаками церебральной ишемии для повторной индукции ремиссии рекомендовано присоединение иммуносупрессантов (ЦФ, АЗА, МТ и т. д.) и увеличение дозы ГК, нежели монотерапия ГК с повышением дозы.	†
Рекомендация 11. Пациентам с рецидивом ГКА и признаками церебральной ишемии, получавшим лечение ГК в средних/высоких дозах, для повторной индукции ремиссии рекомендовано присоединение ТЦЗ, нежели МТ.	†
Дополнение. При ГКА продолжительность терапии ГК четко не установлена и должна определяться клиническим состоянием и предпочтениями пациента.	От низкого до умеренного
Хирургическое лечение пациентов с ГКА	
Рекомендация 1: пациентам с жизнеугрожающим ГКА с поражением жизненно важных органов, персистирующей ишемией органов/конечностей, получающих иммуносупрессивную терапию, рекомендовано повышение дозы иммуносупрессантов, нежели сочетание хирургического лечения и иммуносупрессивной терапии.	От очень низкого до низкого
Рекомендация 2: для пациентов с прогрессирующим/персистирующим ГКА, перенесших хирургическое вмешательство на сосудах, рекомендовано применение высоких доз ГК в периоперативный период.	Очень низкий

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
<i>Дополнение:</i> Для пациентов с ГКА, нуждающихся в хирургических вмешательствах на сосудах, тип и сроки проведения операции должны быть согласованы сосудистым хирургом, имеющим опыт лечения пациентов с ГКА, и ревматологом.	‡
Клинический и лабораторный мониторинг пациентов с ГКА	
<i>Рекомендация 1.</i> В период ремиссии ГКА необходимо длительное клиническое наблюдение пациентов.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 2.</i> Для ГКА с изолированным повышением уровня лабораторных маркеров воспаления предпочтительны клиническое наблюдение и мониторинг, нежели усиление иммуносупрессивной терапии.	Очень низкий
<i>Примечание:</i> ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); VF – Фонд васкулитов (Vasculitis Foundation); ГКА – гигантоклеточный артериит; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование; ГК – глюкокортикоиды; МРТ – магнитно-резонансная томография; в/в – внутривенно; МП – метилпреднизолон; ТЦЗ – тоцилизумаб; АЗА – азатиоприн; ЛЕФ – лефлуномид; МТ – метотрексат; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфан; † – рекомендация подготовлена на основании имеющихся доказательств и экспертного мнения; ‡ – дополнение не было основано на вопросе, сформулированном по структуре PICO	

Таблица 2. Рекомендации ACR/VF-2021 по диагностике, лечению и клинико-лабораторному мониторингу пациентов с АТ [1]

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
Диагностика поражения сосудов при АТ	
<i>Рекомендация 1.</i> Использование неинвазивных методов исследования сосудов.	Низкий
<i>Рекомендация 2.</i> Регулярное инструментальное неинвазивное исследование сосудов как дополнение к стандартному клиническому обследованию пациентов с АТ.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 3.</i> Пациентам с клинической ремиссией АТ, но с признаками поражения новых сосудов, выявленными при неинвазивном исследовании (например, новый стеноз или утолщение стенки), рекомендовано возобновление иммуносупрессивной терапии.	От очень низкого до низкого
Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего АТ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов	
<i>Рекомендация 1.</i> Пациентам с впервые диагностированным, прогрессирующим или персистирующим АТ, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, для индукции ремиссии рекомендованы ГК внутрь в высоких дозах, нежели в/в пульс-терапия ГК.	Очень низкий
<i>Рекомендация 2.</i> Предпочтительно использование ГК в высоких дозах, нежели в редуцированных дозах.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 3.</i> Пациентам с ремиссией АТ рекомендована постепенная полная отмена ГК.	Очень низкий
<i>Рекомендация 4.</i> При прогрессирующем или персистирующем АТ предпочтительно применение иммунодепрессантов в сочетании с ГК, нежели монотерапия ГК.	Низкий
<i>Рекомендация 5.</i> При прогрессирующем или персистирующем АТ в качестве индукционного лечения рекомендовано назначение АЗА/ЛЕФ/МТ/ММФ/ЦФ, нежели ТЦЗ.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 6.</i> При неэффективности ГК рекомендовано переключение на иФНО-α, нежели на ТЦЗ.	Очень низкий
<i>Рекомендация 7.</i> При АТ с бессимптомным прогрессирующим ранее выявленного сосудистого поражения (без признаков системного воспаления по данным МРТ, КТ, УЗДС) рекомендовано продолжение проводимой терапии без изменений.	Очень низкий
<i>Рекомендация 8.</i> Пациентам с прогрессирующим или персистирующим АТ и выраженным поражением краниальных или вертебробазиллярных артерий рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты или антикоагулянтов.	Низкий
Хирургическое лечение пациентов с АТ	
<i>Рекомендация 1.</i> Пациентам с АТ и перемежающейся хромотой без признаков прогрессирования заболевания НЕ рекомендовано хирургическое лечение.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 2.</i> При нарастании признаков ишемии конечностей/органов на фоне иммуносупрессивной терапии рекомендована эскалация дозы препаратов в предоперационном периоде.	Очень низкий
<i>Рекомендация 3.</i> Пациентам с прогрессирующим или персистирующим АТ, осложненным реноваскулярной гипертензией и стенозом почечных артерий, рекомендовано сочетание антигипертензивной и иммуносупрессивной терапии.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 4.</i> Пациентам со стенозами интракраниальных, экстракраниальных сосудов и отсутствием клинических симптомов рекомендована консервативная терапия.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 5.</i> При нарастании признаков ишемии конечностей/органов НЕ рекомендовано оперативное лечение до достижения ремиссии АТ.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 6.</i> Пациентам с прогрессирующим или персистирующим АТ в послеоперационном периоде рекомендовано применение высоких доз ГК.	От очень низкого до низкого
<i>Дополнение.</i> Для пациентов с АТ, нуждающихся в хирургических вмешательствах на сосудах, тип и сроки проведения операции должны быть согласованы сосудистым хирургом, имеющим опыт лечения пациентов с ГКА, и ревматологом.	†
Клинический и лабораторный мониторинг пациентов с АТ	
<i>Рекомендация 1.</i> Пациентам с АТ рекомендовано дополнительное исследование воспалительных биомаркеров в качестве клинического мониторинга заболевания.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 2.</i> В период ремиссии АТ необходимо длительное клиническое наблюдение пациентов.	Очень низкий
<i>Рекомендация 3.</i> При повышении уровня воспалительных биомаркеров в период клинической ремиссии необходим мониторинг пациентов без изменения тактики лечения.	Очень низкий

Примечание: ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); VF – Фонд васкулитов (Vasculitis Foundation); АТ – артериит Такаясу; в/в – внутривенно; ГК – глюкокортикоиды; АЗА – азатиоприн; ЛЕФ – лефлуномид; МТ – метотрексат; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфан; ТЦЗ – тоцилизумаб; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование; ГКА – гигантоклеточный артериит; † – дополнение подготовлено на основании имеющихся доказательств и экспертного мнения

В результате обобщения рекомендаций авторами были предложены два алгоритма лечения для пациентов с ГКА (рис. 1) и АТ (рис. 2), в которых зафиксировано расширенные значения генно-инженерной биологической терапии,

в первую очередь тоцилизумаба (ТЦЗ) при ГКА и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α) при АТ.

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

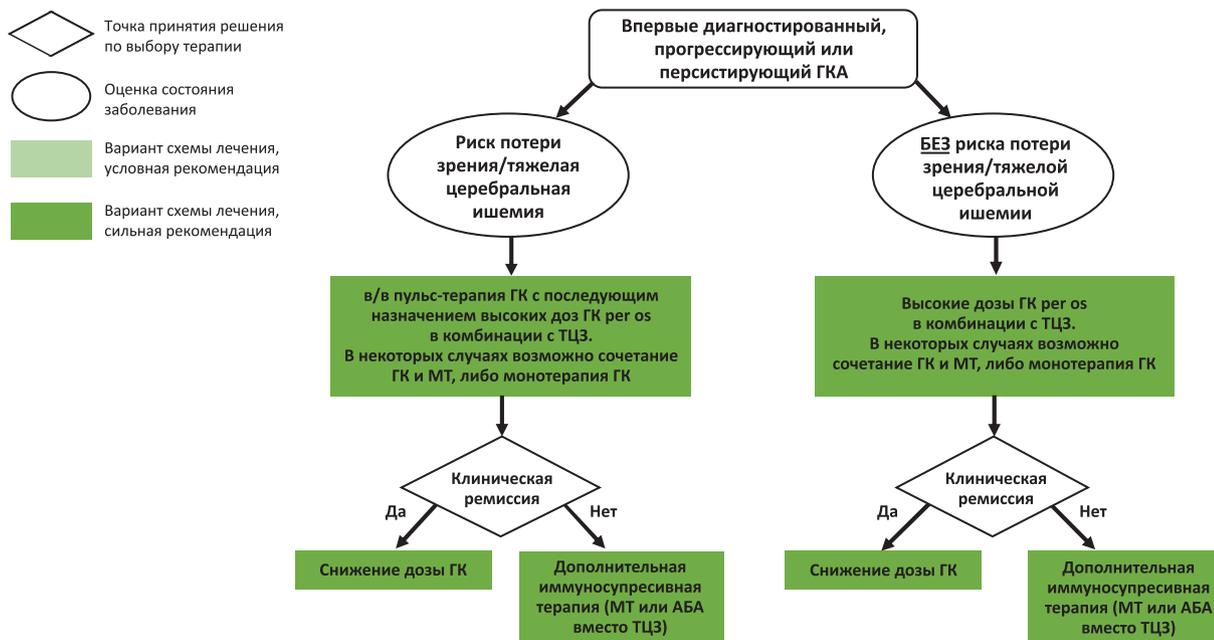


Рис. 1. Ключевые рекомендации по лечению ГКА, предложенные ACR/VF [1]: ГКА – гигантоклеточный артериит; ГК – глюкокортикоиды; ТЦЗ – тоцилизумаб; МТ – метотрексат; АБА – абатацепт

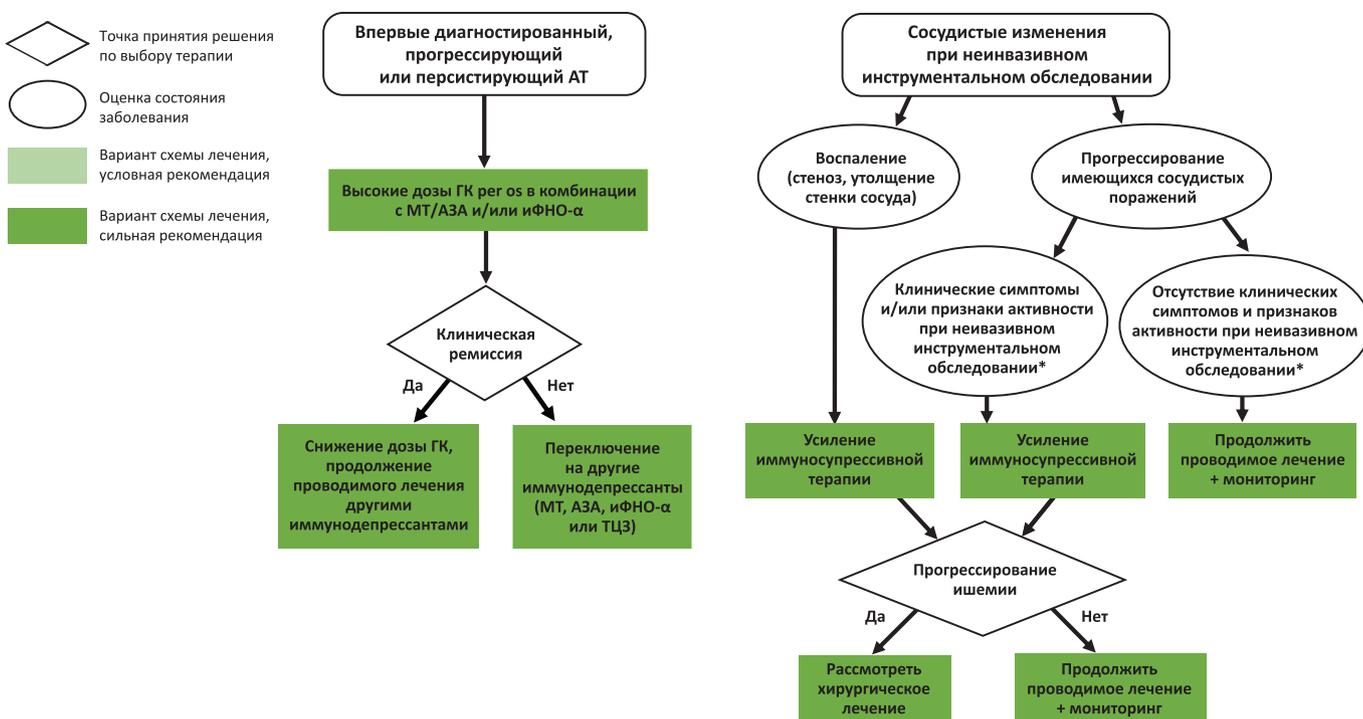


Рис. 2. Ключевые рекомендации по лечению АТ, предложенные ACR/VF [1]: АТ – артериит Такаясу; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; ТЦЗ – тоцилизумаб; * – сосудистый отек, накопление контраста и/или увеличение толщины стенки при магнитно-резонансной или компьютерной томографической ангиографии, а также избыточное поглощение фтордезоксиглюкозы в стенке артерии при позитронной эмиссионной томографии

Вопросы диагностики СВ крупных сосудов

Значительная доля рекомендаций ACR/VF-2021 посвящена диагностической биопсии и неинвазивным инструментальным методам обследования. В связи с отсутствием качественной доказательной базы большинство их основны и основаны на экспертном мнении.

При подозрении на ГКА на первом этапе диагностики рекомендовано выполнение односторонней биопсии височной артерии с размером сегмента >1 см [5]. Двусторонняя биопсия височной артерии может быть целесообразна при отрицательных результатах биопсии, с одной стороны; при этом необходимо дополнительное уточнение возможности краниальной формы ГКА [6].

Хорошо известно, что в дебюте ГКА могут стремительно развиваться такие тяжелые осложнения, как слепота и острое нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем пациентам с предполагаемым ГКА требуется неотложное назначение глюкокортикоидов (ГК), не дожидаясь выполнения биопсии [7]. Таким образом, нередко биопсию височной артерии выполняют после назначения лечения ГК. По мнению экспертов ACR/VF, сроки выполнения биопсии височной артерии следует ограничивать 2 неделями от начала приема ГК. Вместе с тем следует отметить, что в ряде исследований патологические изменения, характерные для ГКА, с высокой частотой обнаруживали при биопсии, выполненной и в более поздние сроки [8–11].

Немаловажен тот факт, что рекомендации для ГКА, рассмотренные ACR/VF, закрепляют приоритетность биопсии височной артерии перед такими неинвазивными методами обследования, как ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сосудов черепа, что отличает их от рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism), посвященных использованию методов визуализации при СВ крупных сосудов в клинической практике, предложенных в 2018 г. [12]. Это может быть связано с особенностями организации медицинской помощи в США. Так, упоминается, что в американских центрах с большим опытом проведения УЗДС височной артерии данное исследование может быть полезным дополнительным диагностическим инструментом ГКА (но не будет заменять биопсию). В отношении МРТ экспертами ACR/VF отмечено, что ее внедрение в качестве аналога или альтернативы биопсии височной артерии ограничено отсутствием в широкой клинической практике валидации МРТ. В то же время подчеркнуто, что неинвазивные методы визуализации крупных сосудов могут предоставить дополнительные свидетельства васкулита (например, при экстракраниальной форме ГКА) в случаях с отрицательными результатами биопсии [13, 14].

В отличие от ГКА, при АТ эксперты ACR/VF рекомендуют использовать неинвазивные методы визуализации сосудов, такие как компьютерная томографическая (КТ) ангиография, МР-ангиография или позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), поскольку они способны давать информацию о воспалении/поражении сосудистой стенки, в то время как рентген-контрастная ангиография позволяет оценить лишь состояние просвета сосуда, а прижизненное морфологическое исследование возможно лишь в ходе тяжелого хирургического вмешательства на сосудах. Пациентам с АТ в качестве дополнения к стандартному клиническому обследованию рекомендована регулярная

неинвазивная визуализация пораженных сосудов, однако оптимальный интервал между обследованиями точно не определен и, вероятно, должен зависеть от стадии заболевания. [15, 16]. Вместе с тем оценка активности АТ на основе неинвазивных методов диагностики в настоящее время не представляется возможной, поскольку четкие критерии не установлены [14, 17]. В рекомендациях ACR/VF-2021 подчеркнуто, что изменения сосудистой стенки, определяемые при ПЭТ-КТ, не являются специфичными для сосудистого воспаления. Значение выявления отека стенки сосуда до конца не изучено, и клиническая ценность этих изменений по данным ПЭТ, КТ или МР-ангиографии неоднозначна.

Вместе с тем следует подчеркнуть важность дальнейшего внедрения методов неинвазивной инструментальной визуализации сосудов при СВ крупных сосудов, поскольку физикальные методы клинического обследования пациентов не являются высокочувствительными для оценки степени поражения артерий или выявления ранних и отдаленных осложнений [18].

Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего СВ крупных сосудов

Большое значение имеет тот факт, что рекомендации ACR/VF-2021 зафиксировали эффективность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения СВ крупных сосудов, в первую очередь, моноклонального антитела к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) тоцилизумаба при ГКА и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α) при АТ. Так, у пациентов с недавно диагностированным ГКА рекомендовано (с уровнем доказательности от низкого до очень низкого) приоритетное применение ГК в сочетании с ТЦЗ, нежели монотерапии ГК, что обосновано результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) GIACSTA [19], в котором у 251 пациента с ГКА изучали эффективность ТЦЗ в комбинации с ГК. Было продемонстрировано, что ТЦЗ обладает значительным стероид-сберегающим эффектом и может рассматриваться в качестве препарата выбора для индукции ремиссии ГКА. Пациентам с рецидивом ГКА и признаками церебральной ишемии, получавшим ранее лечение ГК в средних/высоких дозах, для повторной индукции ремиссии на основании экспертного мнения рекомендовано присоединение ТЦЗ, нежели метотрексата (МТ). Вместе с тем отсутствие долгосрочных данных применения ТЦЗ и его относительно высокая стоимость могут ограничивать использование этого препарата в широкой клинической практике.

В соответствии с представленным алгоритмом лечения в качестве альтернативы ТЦЗ в некоторых случаях ГКА возможно назначение сочетания ГК внутрь и МТ [20]. Несмотря на то, что сравнительные исследования ТЦЗ и МТ отсутствуют, накопленные данные свидетельствуют о том, что стероид-сберегающий эффект, наблюдаемый при применении МТ, менее выражен, нежели при использовании ТЦЗ [19, 21, 22]. В то же время назначение МТ может рассматриваться в случае нежелательных реакций (НР) лечения ТЦЗ, таких как рецидивирующие инфекции, перфорации ЖКТ, или у пациентов с дивертикулитом.

Среди других ГИБП, которые рассматривают для лечения ГКА, назван блокатор ко-стимуляции Т-клеток

абатацепт (АБА). Ключевым основанием стали результаты рандомизированного двойного слепого исследования, продемонстрировавшего на примере 49 пациентов с ГКА тот факт, что присоединение АБА к лечению преднизолоном снижает риск рецидива ГКА ($p=0,049$) и не вызывает увеличения НР в сравнении с монотерапией преднизолоном [23]. Таким образом, в соответствии с предложенным алгоритмом для лечения впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего ГКА сочетание АБА и ГК может рассматриваться при неэффективности других схем терапии.

Применение иФНО- α при ГКА не рекомендовано, в отличие от АТ. Так, по данным многоцентрового РПКИ, включившего 70 пациентов с ГКА, присоединение к преднизолону иФНО- α адалимумаба не приводило к повышению числа пациентов, достигших ремиссии, и к снижению дозы преднизолона [24]. В свою очередь, при АТ в случае неэффективности ГК рекомендовано (с очень низким уровнем доказательности) переключение на иФНО- α , нежели на ТЦЗ. Во многом это связано с тем, что при АТ клинический опыт применения иФНО- α превосходит ТЦЗ. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что иФНО- α способствуют достижению ремиссии и снижают частоту рецидивов АТ [25–27].

В настоящее время, несмотря на проведение отдельных РПКИ [28, 29], не получена доказательная база эффективности ТЦЗ при АТ. Вместе с тем в представленном алгоритме лечения АТ допускается применение ТЦЗ у отдельных пациентов с неэффективностью или непереносимостью препаратов первой линии. АБА не продемонстрировал эффективность при АТ в небольшом рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 34 пациентов с АТ [23].

Значительную часть в рекомендациях ACR/VF-2021 занимают вопросы применения ГК, которые по-прежнему сохраняют центральное место в терапии СВ крупных сосудов. Активная стадия СВ крупных сосудов в дебюте заболевания требует применения высоких доз ГК для быстрого контроля заболевания. По мнению экспертов ACR/VF, средние дозы ГК внутрь следует применять в случаях высокого риска НР, вызванных ГК, а также в отсутствие поражения жизненно важных органов или угрозы жизни.

При ГКА с риском потери зрения эксперты ACR/VF рекомендуют начинать лечение с внутривенной (в/в) пульс-терапии метипредом (МП), нежели с назначения высоких доз ГК внутрь; очень низкий уровень доказательности данной рекомендации обусловлен противоречивыми результатами исследований, посвященных этому вопросу [30, 31]. В РПКИ продемонстрировано, что применение в/в пульс-терапии МП у пациентов с ГКА позволяло быстрее снизить дозу пероральных ГК и имело долгосрочные преимущества, поскольку чаще сохранялась устойчивая ремиссия после завершения лечения [31]. Вместе с тем в/в пульс-терапия ГК способна увеличить риск НР, включая присоединение инфекций, что снижает преимущества такой тактики лечения, особенно у пожилых пациентов с ГКА. Таким образом, по мнению экспертов ACR/VF, пациентам с ГКА без признаков церебральной ишемии головного мозга предпочтительно назначение высоких доз ГК внутрь, нежели использование в/в пульс-терапии МП. При развитии рецидива ГКА с симптомами ревматической полимиалгии контроль за заболеванием можно осуществить, повысив дозу ГК.

При АТ в связи с отсутствием доказательств преимущества в/в пульс-терапии ГК перед применением высоких доз ГК внутрь рекомендовано (с уровнем доказательности от очень низкого до низкого) использовать для индукционного лечения прогрессирующего или персистирующего АТ высокие дозы ГК внутрь, нежели в/в пульс-терапию МП. В то же время у детей с АТ могут быть предпочтительны альтернативные режимы, например в/в введение МП в сочетании с низкими дозами ГК внутрь, с целью снижения риска НР, таких как нарушение роста. Применение низких доз ГК в качестве индукционной терапии может рассматриваться у пациентов с впервые диагностированным, прогрессирующим или персистирующим АТ без поражения жизненно важных органов или угрозы жизни, например, в случаях с конституциональными симптомами без признаков ишемии конечностей [32]. При бессимптомном прогрессировании по данным инструментального исследования (МРТ, КТ, УЗИ) ранее выявленного сосудистого поражения рекомендовано продолжать проводимое лечение без его эскалации. Необходимо учитывать, что прогрессирование сосудистой изменений может быть обусловлено не активностью васкулита, а формированием фиброза в исходе воспаления [33, 34].

После достижения ремиссии АТ и ее поддержания на фоне ГК в течение ≥ 6 –12 месяцев предпочтительна постепенная отмена ГК, нежели их длительный прием в низких дозах; данная рекомендация также характеризуется очень низким уровнем доказательности. Поскольку в настоящее время не определена оптимальная продолжительность лечения ГК при СВ крупных сосудов, эксперты ACR/VF рекомендуют при АТ ограничивать их прием с целью снижения риска НР. Исключением являются случаи с персистирующим или часто рецидивирующим течением АТ. При ГКА факторы, которые могут повлиять на продолжительность терапии ГК, включают клинические особенности и частоту рецидивов, развитие НР ГК, опыт врача, а также предпочтения самого пациента.

При прогрессирующем АТ или часто рецидивирующем ГКА на фоне приема ГК в умеренных и высоких дозах эксперты ACR/VF рекомендуют с уровнем доказательности от очень низкого до низкого применение иммунодепрессантов в комбинации с ГК. МТ является препаратом выбора, но при АТ также может быть рекомендован азатиоприн (АЗА), прежде всего при АТ; к альтернативным препаратам относят циклофосфан (ЦФ), микофенолата мофетил (ММФ), лефлуномид (ЛЕФ). Отмечено, что для детей предпочтительнее назначать МТ ввиду его хорошей переносимости. На выбор иммунодепрессанта могут влиять дополнительные факторы, такие как планирование беременности, сопутствующие заболевания, комплаенс пациента и др. Приоритеты выбора ГИБП при различных формах СВ крупных сосудов были рассмотрены выше.

Принимая во внимание все обстоятельства, эксперты ACR/VF акцентировали внимание на том, что при выборе схемы индукционного лечения следует опираться на опыт врача, клиническое состояние пациента и его предпочтения.

Дополнительно были рассмотрены вопросы профилактического применения статинов и ацетилсалициловой кислоты. Эксперты ACR/VF не рекомендуют назначение ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статинов) в качестве дополнения

к патогенетической терапии ГКА, однако в качестве препарата, снижающего риск сердечно-сосудистых осложнений, статины следует назначать в индивидуальном порядке [35, 36]. Ацетилсалициловая кислота рекомендована при прогрессирующем или персистирующем АТ с выраженным поражением краниальных или вертебробазиллярных артерий [37], больным ГКА с нарушением кровотока в позвоночных и сонных артериях. Несмотря на слабую доказательную базу, считается, что антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты может быть полезен для предотвращения церебральных ишемических осложнений у пациентов с ГКА [38–40].

Хирургическое лечение пациентов с СВ крупных сосудов

Экспертами ACR/VF были рассмотрены ключевые вопросы хирургического лечения, при этом принимались во внимание особенности организации медицинской помощи в США, что нашло отражение в ряде рекомендаций.

В первую очередь, следует обратить внимание, что в случаях ГКА или АТ, требующих хирургического вмешательства на сосудах, тип и сроки проведения операции должны быть согласованы сосудистым хирургом, имеющим опыт лечения пациентов с СВ, и ревматологом.

В рекомендациях ACR/VF-2021 для ГКА акцент смещен в сторону иммуносупрессивной терапии, тогда как хирургическому лечению отведена второстепенная роль. Так, при ГКА с поражением жизненно важных органов или угрозой жизни, персистирующими ишемическими нарушениями рекомендовано повышение дозы иммуносупрессантов, нежели комбинация хирургического лечения и иммуносупрессивной терапии, поскольку при адекватной фармакотерапии восстановление кровотока может произойти самостоятельно или вследствие развития коллатералей [41–43]. У пациентов с АТ при нарастании признаков ишемии следует отложить оперативное вмешательство до достижения ремиссии; в нескольких наблюдательных исследованиях продемонстрирован лучший исход хирургического лечения на фоне ремиссии АТ [44–46]. В случае АТ, осложненного реноваскулярной гипертензией и стенозом почечных артерий, предпочтительно сочетание антигипертензивных и иммуносупрессивных препаратов [47–50]. Подчеркнуто, что у оперированных пациентов с АТ и признаками прогрессирования васкулита

в послеоперационном периоде целесообразно использование ГК в высоких дозах [51–53].

Клинико-лабораторный мониторинг пациентов с СВ крупных сосудов

Пациентам с ремиссией ГКА или АТ рекомендовано длительное клиническое наблюдение, однако оптимальная частота и продолжительность мониторинга четко не установлены и зависят от различных факторов, включая продолжительность ремиссии, риск прогрессирования заболевания, локализацию поражения, проводимую иммуносупрессивную терапию, а также приверженность пациента лечению и доступность контакта с врачом.

Поскольку в настоящее время отсутствуют клинически значимые биомаркеры активности ГКА и АТ, а такие показатели, как скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, неспецифичны [42], при изолированном повышении уровня лабораторных маркеров воспаления в отсутствие клинических проявлений предпочтительно продолжить мониторинг пациента без усиления иммуносупрессивной терапии. Однако это может потребовать увеличения частоты клинического и/или инструментального обследования для исключения рецидива заболевания. Пациентам с клинической ремиссией АТ при выявлении с помощью неинвазивных методов визуализации признаков поражения новых сосудов (например, развитие нового стеноза или утолщение стенки) рекомендовано возобновление иммуносупрессивной терапии [14, 17, 33].

Конфликт интересов

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

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349-1365. doi: 10.1002/art.41774
- Chung SA, Gorelik M, Langford CA, Maz M, Abril A, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1384-1393. doi: 10.1002/art.41776
- Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773
- 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
- Mahr A, Saba M, Kambouchner M, Polivka M, Baudrimont M, Brochériou I, et al. Temporal artery biopsy for diagnosing giant cell arteritis: the longer, the better? *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):826-828. doi: 10.1136/ard.2005.042770
- Durling B, Toren A, Patel V, Gilberg S, Weis E, Jordan D. Incidence of discordant temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(2):157-161. doi: 10.1016/j.cjjo.2013.12.008

7. DeJaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al.; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2569-2580. doi: 10.1002/art.39333
8. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O'Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med*. 1994;120(12):987-992. doi: 10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00003
9. Bury D, Joseph J, Dawson TP. Does preoperative steroid treatment affect the histology in giant cell (cranial) arteritis? *J Clin Pathol*. 2012;65:1138-1140. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200870
10. Le K, Bools LM, Lynn AB, Clancy TV, Hooks WB 3rd, Hope WW. The effect of temporal artery biopsy on the treatment of temporal arteritis. *Am J Surg*. 2015;209(2):338-341. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.07.007
11. Ray-Chaudhuri N, Kiné DA, Tijani SO, Parums DV, Cartlidge N, Strong NP, et al. Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):530-532. doi: 10.1136/bjo.86.5.530
12. 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
13. Pfadenhauer K, Weinerth J, Hrdina C. Vertebral arteries: A target for FDG-PET imaging in giant cell arteritis? Clinical, ultrasonographic and PET study in 46 patients. *Nuklearmedizin*. 2011; 50:28-32. doi: 10.3413/nukmed-0335-10-07
14. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, Marko J, Civelek AC, Rosenblum JS, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1165-1171. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213102
15. Lee KH, Cho A, Choi YJ, Lee SW, Ha YJ, Jung SJ, et al. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):866-875. doi: 10.1002/art.33413
16. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(6):674-681. doi: 10.1007/s00259-004-1757-9
17. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):439-449. doi: 10.1002/art.40379
18. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol*. 2012;39(2):303-309. doi: 10.3899/jrheum.110652
19. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
20. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2789-2797. doi: 10.1002/art.22754
21. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillemin L, Stone JH, Schousboe J, et al.; International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1309-1318. doi: 10.1002/art.10262
22. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1921-1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
23. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):837-845. doi: 10.1002/art.40044
24. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2074-2081. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
25. Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, Laxer RM, Hebert D, Noone D, et al. Childhood Takayasu arteritis: Disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):255. doi: 10.1186/s13075-017-1452-4
26. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al.; French Takayasu Network. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 49 patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693-1700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
27. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term follow-up. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1079-1083. doi: 10.1002/acr.21636
28. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348-354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
29. Mekinian A, Resche-Rigon M, Comarmond C, Soriano A, Constans J, Alric L, et al.; French Takayasu Network. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. *J Autoimmun*. 2018;91:55-60. doi: 10.1016/j.jaut.2018.04.002
30. Chevalier P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: A one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1484-1491.
31. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3310-3318. doi: 10.1002/art.22163
32. Mutoh T, Shirai T, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Insufficient use of corticosteroids without immunosuppressants results in higher relapse rates in Takayasu arteritis. *J Rheumatol*. 2020;47(2):255-263. doi: 10.3899/jrheum.181219
33. Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, et al.; French Takayasu Network. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: A multicenter study of 318 patients. *Circulation*. 2017;136(12):1114-1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094
34. 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
35. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Grau JM, Cid MC. Treatment with statins does not exhibit a clinically relevant corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:674-678. doi: 10.1002/art.20541
36. Pugnet G, Sailler L, Fournier JP, Bourrel R, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Predictors of cardiovascular hospitalization in giant cell arteritis: Effect of statin exposure. A French

- population-based study. *J Rheumatol.* 2016;43(12):2162-2170. doi: 10.3899/jrheum.151500
37. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, Arraes AE, Reis Neto ET, Mariz HA, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis. *Circ J.* 2010;74(6):1236-1241. doi: 10.1253/circj.cj-09-0905
 38. Berger CT, Wolbers M, Meyer P, Daikeler T, Hess C. High incidence of severe ischaemic complications in patients with giant cell arteritis irrespective of platelet count and size, and platelet inhibition. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):258-261. doi: 10.1093/rheumatology/ken480
 39. Narváez J, Bernad B, Gómez-Vaquero C, García-Gómez C, Roig-Vilaseca D, Juanola X, et al. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S57-S62.
 40. Neshet G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1332-1337. doi: 10.1002/art.20171
 41. Both M, Aries PM, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Schäfer PJ, Gross WL, et al. Balloon angioplasty of arteries of the upper extremities in patients with extracranial giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1124-1130. doi: 10.1136/ard.2005.048470
 42. Clifford AH, Arafat A, Idrees JJ, Roselli EE, Tan CD, Rodriguez ER, et al. Outcomes among 196 patients with noninfectious proximal aortitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2112-2120. doi: 10.1002/art.40855
 43. Mennander AA, Miller DV, Liang KP, Warrington KJ, Connolly HM, Schaff HV, et al. Surgical management of ascending aortic aneurysm due to non-infectious aortitis. *Scand Cardiovasc J.* 2008;42(6):417-424. doi: 10.1080/14017430802023086
 44. Kinjo H, Kafa A. The results of treatment in renal artery stenosis due to Takayasu disease: Comparison between surgery, angioplasty, and stenting. A monocentric retrospective study. *G Chir.* 2015;36:161-167. doi: 10.11138/gchir/2015.36.4.161
 45. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK, Choi D, Shim WH. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:600-605. doi: 10.1093/rheumatology/kei245
 46. Wang X, Dang A, Lv N, Cheng N, Cheng X, Yang Y, et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for Takayasu arteritis patients with coronary artery involvement. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:247-252. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.009
 47. Labarca C, Makol A, Crowson CS, Kermani TA, Matteson EL, Warrington KJ. Retrospective comparison of open versus endovascular procedures for Takayasu arteritis. *J Rheumatol.* 2016;43(2):427-432. doi: 10.3899/jrheum.150447
 48. Khalilullah M, Tyagi S. Percutaneous transluminal angioplasty in Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:146-153. doi: 10.1007/BF01744561
 49. Sharma S, Gupta H, Saxena A, Kothari SS, Taneja K, Guleria S, et al. Results of renal angioplasty in nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease). *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9(3):429-435. doi: 10.1016/s1051-0443(98)70294-5
 50. Sun Y, Ma L, Ma L, Kong X, Chen H, Lv P, et al. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):2019-2026. doi: 10.1007/s00296-017-3847-6
 51. Zheng T, Zhu S, Ou JF, Fang WG, Qiao ZY, Qi RD, et al. Treatment with corticosteroid and/or immunosuppressive agents before surgery can effectively improve the surgical outcome in patients with Takayasu's arteritis. *J Invest Surg.* 2019;32(3):220-227. doi: 10.1080/08941939.2017.1408718
 52. Fields CE, Bower TC, Cooper LT, Hoskin T, Noel AA, Panneton JM, et al. Takayasu's arteritis: Operative results and influence of disease activity. *J Vasc Surg.* 2006;43(1):64-71. doi: 10.1016/j.jvs.2005.10.010
 53. Ham SW, Kumar SR, Wang BR, Rowe VL, Weaver FA. Late outcomes of endovascular and open revascularization for nonatherosclerotic renal artery disease. *Arch Surg.* 2010;145(9):832-839. doi: 10.1001/archsurg.2010.183

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

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

Зеленов В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7064-5301>

Частота воспалительных изменений энтезисов и синовиальных структур у больных псориазом по данным клинического осмотра и ультразвукового исследования

А.В. Петров, О.А. Притуло, Л.В. Соколова, А.А. Петров

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» 295051, Российская Федерация, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University 295051, Russian Federation, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7

Контакты: Петров Андрей Владимирович, petroff14@yandex.ru
Contacts: Andrey Petrov, petroff14@yandex.ru

Поступила 03.09.2021
Принята 04.03.2022

Цель исследования — сопоставление и оценка взаимосвязи клинических проявлений и выявляемых при ультразвуковом исследовании (УЗИ) признаков энтезита (Эн), синовита и теносиновита у больных псориазом (ПсО) и псориатическим артритом (ПсА).

Материалы и методы. В основу работы положен анализ данных, полученных за период 2018–2021 гг. при обследовании 106 больных распространенным ПсО, которые были впервые направлены дерматологами на консультацию к ревматологу в связи с болями в области суставов и сухожильно-связочного аппарата. Длительность периода костно-мышечной боли у наблюдаемых больных не превышала 12 месяцев. Кроме общеклинического и лабораторного обследований, всем больным проводилось УЗИ припухших и/или болезненных при пальпации суставов, сухожилий и связок. Использовался аппарат MyLab 50 (Esaote, Италия) с линейным датчиком (частота — 12–18 МГц), выполнялось также доплеровское энергетическое исследование с частотой импульсов 6,6 МГц. Для идентификации Эн, синовита и теносиновита использовались определения OMERACT.

Результаты и обсуждение. На основании данных комплексного обследования больных ПсО диагноз ПсА был установлен у 73,6%, остеоартрита — у 13,2%, подагры — у 8,4%, фибромиалгии — у 17,9% из них. По данным УЗИ проявления Эн были обнаружены у 67,9% больных ПсА: признаки активного воспалительного процесса в энтезисах (снижение эхогенности, утолщение и появление доплеровских сигналов) — у 48,7%; признаки структурного повреждения энтезиальных зон (кальцификаты, энтезофиты и костные эрозии) — у 25,6%. Изолированный Эн был обнаружен в 24,4%, сочетание Эн и синовита — в 32,1%, сочетание Эн и теносиновита — в 20,5% случаев. Медиана коэффициента корреляции между значениями воспалительных доменов ультрасонографического энтезиального индекса MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index) и клинического энтезиального индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) составила 0,71 [0,58; 0,77]. У больных с изолированным Эн по сравнению с больными с сочетанием Эн и синовита клинические симптомы энтезиального воспаления были менее выраженными, значения индекса LEI, оценки функциональных нарушений суставов по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и уровень С-реактивного белка — меньше. Признаки структурного повреждения энтезисов при УЗИ наблюдались у 15,4% пациентов без клинических и ультрасонографических признаков активного Эн, что может свидетельствовать о возможности субклинического течения Эн у больных ПсО.

Заключение. В работе были продемонстрированы диагностические возможности УЗИ в идентификации очагов воспаления у больных ПсА и выделении групп больных с изолированным Эн и сочетанием Эн и синовита для проведения дифференцированной противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, энтезит, синовит, теносиновит, ультрасонография

Для цитирования: Петров АВ, Притуло ОА, Соколова ЛВ, Петров АА. Частота воспалительных изменений энтезисов и синовиальных структур у больных псориазом по данным клинического осмотра и ультразвукового исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):174–180.

CORRELATION OF ENTHESIAL AND SYNOVIAL INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: DATA OF CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC STUDY

Andrey V. Petrov, Olga A. Pritulo, Lyudmila V. Sokolova, Alexey A. Petrov

Objective. Assessment of clinical manifestations and ultrasonographic signs of enthesitis (En) in patients with psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA).

Subjects and methods. The study is based on the analysis of survey data from 106 patients with PsO for the period 2018–2021, which were firstly sent by dermatologists for a consultation with a rheumatologist due to musculoskeletal pain. The duration of the period of musculoskeletal pain in the observed patients did not exceed 12 months. In addition to general clinical and laboratory examination, all patients underwent ultrasonography of painful and/or swollen joints, tendons and ligaments using a linear sensor (frequency — 12–18 MHz) of MyLab 50 (Esaote, Italy) apparatus and supplemented by Doppler energy study with a pulse frequency of 6.6 MHz. The OMERACT definitions were used to identify En, synovitis and tenosynovitis.

Results and discussion. The diagnosis of PsA was established in 73.6%, osteoarthritis — in 13.2%, gout — in 8.4%, fibromyalgia — in 17.9%. Ultrasonographic signs of En were found in 67.9% of patients: signs of an active inflammatory process in entheses (decreased echogenicity, thickening and appearance of Doppler signals) were observed in 48.7%, signs of structural damage to enthesial zones (calcifications, enthesophytes and bone erosions) in 25.6% of patients. Isolated En was found in 24.4% of patients, a combination of En and synovitis — in 32.1% of patients, a combination of En and tenosynovitis — in 20.5% of patients. The correlation between the inflammatory domain values of the ultrasoundographic enthesial index MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index) and the clinical

enthesis index LEI (Leeds Enthesitis Index) was 0.71 [0.58; 0.77]. There were less pronounced clinical indicators of enthesial inflammation (lower LEI index values), functional disorders of the joints (lower values of the HAQ-DI index) and laboratory signs of systemic inflammation (lower CRP values) in patients with isolated En in comparison with combination of En and synovitis. Ultrasonographic signs of structural damage of entheses were observed in 15.4% of patients without clinical and ultrasonographic signs of active En, which may indicate the possibility of a subclinical course of enthesial inflammation in patients with PsO.

Conclusion. It was demonstrated that ultrasonography has diagnostic capabilities to identify the site of the inflammatory process in patients with PsA and differentiate patients with isolated En and a combination of En and synovitis in order to select a method of differentiated anti-inflammatory therapy.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, enthesitis, synovitis, tenosynovitis, ultrasonography

For citation: Petrov AV, Pritulo OA, Sokolova LV, Petrov AA. Correlation of enthesial and synovial inflammation in patients with psoriatic arthritis: Data of clinical and ultrasonographic study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2): 174–180 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-174-180

Введение

Псориаз (ПсО) и псориатический артрит (ПсА) характеризуются значительной клинической гетерогенностью, обусловленной возможностью развития различных типов поражения кожи и ногтевых пластин, вовлечением в аутоиммунный воспалительный процесс энтезисов, суставов и позвоночника [1]. В клинической картине заболевания могут наблюдаться как изолированное поражение одного из вышеперечисленных органов-мишеней, так и различные сочетания таких нарушений [2]. Среди клинических проявлений ПсА особое место принадлежит воспалению энтезисов, которые часто являются зонами первичной локализации ассоциированного с ПсО воспаления структур опорно-двигательной системы. Энтезиты (Эн) могут приводить к возникновению выраженного болевого синдрома, снижению качества жизни больных и способствовать формированию рефрактерности к проводимому лечению [3]. Они достаточно часто могут наблюдаться у больных ПсО на ранних этапах развития болезни, иногда являясь единственным проявлением вовлечения в патологический процесс опорно-двигательного аппарата и рассматриваются как фактор риска последующего развития ПсА [4, 5].

Наряду с клиническим обследованием больных, информативным методом скрининговой диагностики Эн является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое позволяет выявить как воспалительные изменения в сухожилиях и связках (утолщение и снижение эхогенности с утратой фибриллярной структуры, выпот и утолщение оболочек сухожилий и связок), так и признаки структурного повреждения в виде кальцификатов в проекции энтезисов, краевых эрозий кости и остеофитов в месте прикрепления сухожилий и связок [6, 7]. Во многих исследованиях отмечалась сопоставимая чувствительность УЗИ и магнитно-резонансной томографии как методов диагностики Эн при спондилоартритах и ПсА, валидированы разработанные группой OMERACT определения выявляемых при УЗИ изменений и сонографический индекс активности Эн у больных ПсА [6, 8–10]. Важным прикладным аспектом применения УЗИ при обследовании больных ПсА может быть также идентификация очагов воспаления для разграничения изолированного Эн и его сочетания с воспалением синовиальной оболочки сустава, что позволяет проводить дифференцированную терапию.

Цель исследования – сопоставление и оценка взаимосвязи клинических проявлений и выявляемых при УЗИ признаков энтезита, синовита и теносиновита у больных псориазом и псориатическим артритом.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ данных обследования 106 больных ПсО, которые были впервые направлены дерматологами на консультацию к ревматологу в связи с болевым синдромом в области суставов и сухожильно-связочного аппарата в период с 2018 по 2021 г. Продолжительность костно-мышечной боли у этих пациентов не превышала 12 месяцев, ее медиана составила 5,4 [0,8; 8,1] месяца. В этой группе было 60 женщин и 46 мужчин, медиана возраста – 48,6 [31,9; 58,1] года. На момент включения пациентов в исследование у всех были активные проявления ПсО, у 26 площадь поражения кожи при оценке по BSA (Body Surface Area) была <3%, у остальных – 3% и более, а величина индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) варьировала от 4 до 51. Вовлечение ладонно-подошвенной области наблюдалось у 17 больных, паховых и аксиллярных областей – у 15, поражение ногтей – у 29. По поводу ПсО до обращения к ревматологу использовались следующие препараты: метотрексат в дозе 10 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю ($n=13$); ацитретин 10–25 мг в сутки ($n=9$); апремиласт 60 мг в сутки ($n=2$). Длительность ПсО варьировала от 3 месяцев до 23 лет.

Клиническое обследование всех больных ПсО, имеющих мышечно-скелетные проявления, включало пальпацию суставов и энтезисов, определение объема активных и пассивных движений в болезненных суставах и оценку чувствительности 18 фибромиалгических точек. Кроме того определялось содержание в крови С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), наличие HLA-B27-антигена, по показаниям выполнялась рентгенография суставов и позвоночника, а также УЗИ. Степень выраженности Эн оценивали по индексу LEI (Leeds Enthesitis Index) [11], активность артрита – по DAS28-СРБ (Disease Activity Score), функциональную активность больных – по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index).

Всем больным проводилось УЗИ припухших и/или болезненных при пальпации суставов, сухожилий четырехглавой и трехглавой мышц, проксимальной и дистальной связок надколенника, Ахиллова сухожилия, подошвенного апоневроза, а также области латерального надмышечка плечевой кости и медиального мышечка бедренной кости. Использовался аппарат MyLab 50 (Esaote, Италия) с линейным датчиком (частота – 12–18 МГц), выполнялось также доплеровское энергетическое исследование с частотой импульсов 6,6 МГц. При проведении УЗИ, согласно определению OMERACT, признаками Эн считались снижение эхогенности энтезиса сухожилия/связки с потерей нормальной фибриллярной структуры, утолщение сухожилия/

связки в зоне энтезиса, энтезофиты (выступающие костные структуры над общим уровнем краевой кости в зоне энтезиса), кальцификаты, костные эрозии в области энтезиса, появление доплеровских сигналов в энтезисе на расстоянии менее 2 мм от прикрепления связки или сухожилия к кости [12]. Толщина сухожилия/связки определялась на расстоянии менее 2 мм от точки прикрепления к кости. Характерное для Эн утолщение энтезиса сухожилия четырехглавой мышцы, проксимальной и дистальной связки надколенника, Ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза диагностировалось при толщине этих структур >6,1 мм [13], >4 мм [14], >5,29 мм [15] и >4,4 мм [16] соответственно. Степень выраженности ультразвукографических признаков Эн у больных ПсА оценивали по индексу MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index), учитывающему характер изменений энтезисов шести локализаций, преимущественно нижних конечностей [17]. Ультрасонографическими признаками синовита считались выпот в синовиальную полость, утолщение синовиальной оболочки и появление доплеровских сигналов в проекции синовиальной оболочки [18]. Костная эрозия по контуру суставной поверхности кости выявлялась как краевой дефект кости, определяемый в двух перпендикулярных проекциях [6]. Теносиновит диагностировался при наличии анэхогенного или гипоэхогенного утолщения оболочки сухожилия/связки за счет выпота или гипертрофии ее синовиального влагалища, появлении доплеровских сигналов вокруг сухожилия/связки [19]. Остеофит определялся как краевое разрастание кости [20].

Диагноз ПсА устанавливался, согласно критериям CASPAR [21]. Клиническим признаком Эн считалась болезненность при пальпации в проекции энтезиса, а признаком артрита – болезненность при пальпации и/или припухлость сустава. Диагноз подагры устанавливался согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г. [22], для диагностики остеоартрита использовались критерии ACR для остеоартрита коленных суставов и суставов кистей [23, 24], для диагностики фибромиалгии – критерии ACR 1990 г. [25].

Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистическая значимость различий оценивалась по критерию Манна – Уитни. Для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Различия и связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

На основании данных комплексного обследования 106 больных ПсО, впервые направленных к ревматологу в связи костно-мышечной болью с длительностью не более 6 месяцев, диагноз ПсА был установлен у 78 (73,6%) из них, остеоартрита – у 14 (13,2%), подагры – у 9 (8,4%), фибромиалгии – у 19 (17,9%). У 22 (28,2%) больных ПсА сочетался с другими заболеваниями суставов: с остеоартритом – у 10 (12,8%), с подагрой – у 7 (8,9%), с фибромиалгией – у 15 (19,2%).

Пальпаторная болезненность в области энтезисов определялась у 36 из 78 больных ПсА (46,1%), медиана энтезиального индекса LEI составила 2,1 [1,4; 2,7], медиана числа болезненных суставов – 3,9 [1,7; 6,2], медиана

числа припухших суставов – 4,5 [2,3; 7,0], медиана индекса DAS28-СРБ – 3,8 [2,9; 4,5].

При УЗИ изменения энтезисов хотя бы в одной из исследованных зон были обнаружены у 53 из 78 больных ПсА (67,9%). При этом признаки, характерные для активного воспалительного процесса в энтезисах, наблюдались у 38 (48,7%) пациентов: снижение эхогенности сухожилия/связки с потерей фибриллярной структуры – у 31 (39,7%); утолщение сухожилия в месте прикрепления к кости – у 38 (48,7%); появление доплеровских сигналов в проекции энтезисов – у 18 (23,1%).

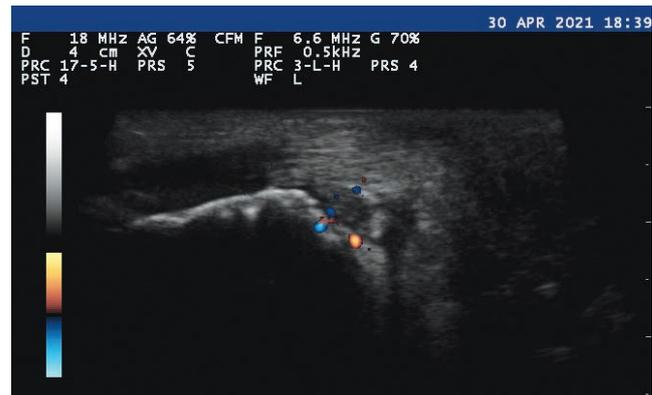


Рис. 1. Ультрасонографические признаки активного энтезиального воспаления в дистальной части сухожилия четырехглавой мышцы бедра: утолщение, снижение эхогенности и потеря однородности, рассеянные доплеровские сигналы и локальный выпот на фоне формирующихся эрозий в области верхнего края надколенника



Рис. 2. Ультрасонографические признаки активного энтезиального воспаления Ахиллова сухожилия: локальное утолщение, снижение эхогенности и неоднородность сухожилия в месте прикрепления к пяточной кости

У 20 (25,6%) больных при УЗИ были выявлены признаки структурного повреждения энтезисов: энтезофиты – у 7 (8,9%), кальцификаты – у 13 (16,7%), костные эрозии в месте прикрепления сухожилия – у 11 (14,1%). Медиана индекса MASEI составила 9,1 [7,7; 12,2]; воспалительных доменов – 6,2 [4,2; 9,5], доменов структурного повреждения – 3,1 [2,2; 5,6]. У всех больных с пальпаторной болезненностью в области энтезисов при УЗИ определялись признаки активного синовита, включая отек, утолщение и увеличение кровотока. У 3 больных ПсА и 5 больных ПсО обнаруженные при УЗИ признаки активного

энтезиального воспаления были клинически бессимптомными. Признаки структурного повреждения в области энтезисов (кальцификаты, энтезофиты и краевые эрозии кости в месте энтезисов) при УЗИ наблюдались только у 11 больных с пальпаторной болезненностью в области энтезисов. У 12 (15,3%) пациентов выявлявшиеся при УЗИ признаки структурного повреждения энтезисов не сопровождалась клиническими и ультразвукографическими признаками активного энтезиального воспаления.

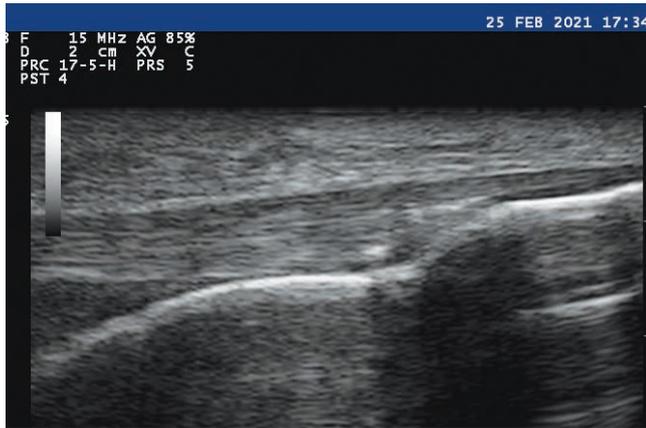


Рис. 3. Ультразвукографические признаки структурных повреждений без признаков активного энтезиального воспаления: единичные рассеянные кальцификаты в дистальной части собственной связки надколенника

Утолщение синовиальной оболочки суставов при УЗИ было выявлено у 32 (41,0%) больных. Допплеровские сигналы в проекции синовиальной оболочки определялись у 23 (29,5%), а выпот в полости суставов – у 19 (24,4%) пациентов. Теносиновит выявлен у 27 (34,6%) больных. Костные эрозии суставных поверхностей были обнаружены у 5 (6,4%), остеофиты – у 12 (15,3%) больных.

У 19 (24,4%) больных при УЗИ выявлены изолированные признаки активного воспалительного процесса в энтезисах (активный Эн), у 25 (32,1%) больных они сочетались с синовитом, а у 16 (20,5%) – с теносиновитом. При этом теносиновит во всех случаях сопровождался ультразвукографическими признаками синовита.

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная связь средней силы между значениями ультразвукографического индекса MASEI и клиническими индексами активности артрита, энтезита и функциональной активности. Коэффициент корреляции между индексами MASEI и LEI составил 0,61; между MASEI (воспалительные домены) и LEI – 0,71; между MASEI (домени структурного повреждения) и LEI – 0,43; между MASEI и DAS28-СРБ – 0,35; между MASEI и HAQ-DI – 0,46.

У больных ПсА при УЗИ признаки активного воспалительного процесса в энтезисах сухожилий и связок, а также в синовиальных оболочках суставов выявлялись чаще, чем у больных ПсО, не соответствовавших критериям CASPAR. Кроме того, у больных ПсА чаще наблюдались эрозии в проекции энтезисов. Частота обнаружения кальцинатов и энтезофитов в сравниваемых группах больных не различалась.

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов УЗИ у больных ПсА и ПсО

Признаки	Все наблюдаемые больные (n=86)	Больные ПсА (n=53)	Больные ПсО (n=33)	p*
Снижение эхогенности сухожилия/связки с потерей фибриллярной структуры	n 31	27	4	0,002
	% 36,0	50,9	12,1	
Утолщение сухожилия/связки в месте энтезиса	n 38	33	5	0,002
	% 44,2	62,3	15,2	
Появление доплеровских сигналов в проекции энтезиса	n 18	16	2	0,003
	% 20,9	30,2	6,1	
Энтезофиты	n 7	4	3	0,780
	% 8,1	7,5	9,1	
Кальцификаты	n 13	8	5	0,989
	% 15,1	15,1	15,2	
Краевые эрозии кости в области энтезиса	n 11	9	2	0,021
	% 12,8	17,0	6,1	
Индекс MASEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,1 [7,7; 12,2]	12,8 [8,5; 13,8]	3,7 [2,7; 4,4]	0,008
Значение доменов воспаления индекса MASEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [4,2; 9,5]	10,2 [8,9; 13,7]	0,9 [0,5; 1,5]	0,018
Признаки активного воспаления в энтезисах	n 38	33	5	0,002
	% 44,2	62,2	15,2	
Значение доменов структурного повреждения индекса MASEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,1 [2,2; 5,6]	3,8 [1,9; 6,6]	2,6 [1,1; 3,0]	0,094
Признаки структурного повреждения энтезисов	n 20	13	7	0,095
	% 23,3	24,5	21,2	
Признаки энтезита	n 53	39	14	0,037
	% 61,6	73,6	42,4	
Синовит	n 32	31	1	0,001
	% 37,2	58,5	3,0	
Теносиновит	n 27	26	1	0,001
	% 31,4	49,1	3,0	

Примечание: ПсА – псориатический артрит; ПсО – псориаз; * – статистически значимые различия между группами больных ПсА и ПсО; MASEI – Madrid Sonographic Enthesitis Index

Таблица 2. Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных у больных в зависимости от выявления признаков Эн при УЗИ

Показатели		Больные с Эн (n=53)	Больные без Эн (n=33)	p*
Индекс PASI		27,3 [18,3; 45,5]	30,8 [19,7; 47,1]	0,348
Поражение ногтей	n	21	7	0,042
	%	39,6	21,2	
Поражение ладонно-подошвенных областей	n	8	6	0,137
	%	15,1	18,2	
Поражение аксиллярных и паховых областей	n	9	4	0,215
	%	16,9	12,1	
Число болезненных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]		4,9 [2,9; 6,7]	1,8 [0,7; 3,2]	0,012
Число припухших суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]		4,5 [2,4; 5,8]	1,7 [0,8; 3,0]	0,055
Индекс DAS28-CPБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]		4,4 [3,3; 5,7]	2,9 [2,1; 4,2]	0,023
Индекс HAQ-DI, Ме [25-й; 75-й перцентили]		2,35 [1,8; 3,8]	1,25 [1,0; 1,75]	0,033
CPБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]		7,3 [5,1; 8,9]	3,8 [2,8; 5,2]	0,027
HLA-B27+	n	19	10	0,086
	%	35,8	30,3	

Примечание: Эн – энтезит; * – статистически значимые различия между группами больных с Эн и без Эн; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DAS28-CPБ – Disease Activity Score в модификации с применением С-реактивного белка; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; CPБ – С-реактивный белок

Таблица 3. Сравнительный анализ данных обследования у больных с изолированным Эн и сочетанием Эн и синовита

Показатели		Больные с изолированным Эн (n=19)	Больные с сочетанием Эн и синовита (n=25)	p*
Индекс PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]		30,2 [20,2; 34,85]	39,7 [28,9; 47,8]	0,078
Поражение ногтей	n	7	8	0,088
	%	36,8	32,0	
Поражение ладонно-подошвенных областей	n	3	4	0,561
	%	15,8	16,0	
Поражение аксиллярных и паховых областей	n	2	4	0,215
	%	16,9	12,1	
Индекс HAQ-DI, Ме [25-й; 75-й перцентили]		1,5 [1,2; 2,3]	2,89 [2,20; 3,16]	0,036
Индекс LEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]		1,7 [1,1; 2,6]	3,5 [2,84; 4,2]	0,035
Значение доменов воспаления индекса MASEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]		9,5 [8,7; 10,5]	11,8 [9,4; 13,5]	0,058
Значение доменов структурного повреждения индекса MASEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]		3,9 [2,6; 4,3]	3,4 [2,8; 4,1]	0,288
CPБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]		3,1 [2,3; 5,4]	9,6 [6,2; 11,9]	0,032
HLA-B27+	n	6	9	0,178
	%	31,6	36,0	

Примечание: Эн – энтезит; * – статистически значимые различия между группами с изолированным Эн и сочетанием Эн и синовита; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI – Leeds Enthesitis Index; MASEI – Madrid Sonographic Enthesitis Index; CPБ – С-реактивный белок

У пациентов с Эн по сравнению с остальными больными PsO чаще наблюдались признаки поражения ногтей, отмечались более выраженные изменения суставов и функциональные нарушения, а также более высокий уровень С-реактивного белка (табл. 2). Остальные показатели существенно не различались.

С целью определения особенностей течения заболевания у пациентов с изолированным активным Эн были выделены две группы больных. В первой группе при УЗИ наблюдались признаки активного Эн без явлений синовита и теносиновита (n=19), во второй Эн сопровождался синовитом (n=25). Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных этих больных представлен в таблице 3.

Больные с изолированным Эн по сравнению с пациентами с сочетанием Эн и синовита имели менее выраженные клинические признаки Эн и функциональные нарушения по HAQ-DI, меньшие значения индекса LEI и более низкий уровень CPБ при отсутствии различий по особенностям поражения кожи и ногтевых пластин а также по частоте обнаружения антигена HLA-B27.

Обсуждение

Во многих клинических исследованиях с применением УЗИ было продемонстрировано, что Эн является наиболее ранним и широко распространенным

видом ревматического воспалительного процесса у больных ПсА. Частота выявления при УЗИ признаков активного Эн и его последствий в виде остеопротрофии и кальцификации варьирует от 27,9 до 90% [26–28]. В настоящем исследовании признаки активного Эн при УЗИ наблюдались у 35,8% больных ПсО с симптомами скелетно-мышечных заболеваний и у 48,7% больных с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR. Особенностью наших больных в отличие от пациентов, включенных в другие исследования, является относительно небольшая продолжительность боли (медиана периода болей до начала обследования – 5,4 [0,8; 8,1] месяца), что у части больных соответствовало раннему периоду ПсА при отсутствии целенаправленной антиревматической терапии.

В настоящем исследовании отмечался высокий уровень корреляции между клиническими и ультразвуковыми признаками Эн. Коэффициент корреляции между клиническим и ультразвуковым индексами Эн составлял 0,71 (для воспалительных доменов индекса MASEI). Результаты проведенного исследования показывают, что УЗИ позволяет дифференцировать изолированный Эн и сочетание Эн с синовитом и теносиновитом у больных ПсА. Между этими группами выявлены существенные различия по клинической симптоматике заболевания. Так, пациенты с Эн, сочетающимся с синовитом, имели более выраженные функциональные нарушения, клинические проявления Эн и признаки системного воспаления. С учетом определенных различий в рекомендациях по лечению Эн и артрита применение УЗИ может

иметь большое значение для выбора тактики адекватной дифференцированной терапии ПсА, в частности для решения вопроса о назначении метотрексата и других базисных противовоспалительных препаратов.

В настоящем исследовании признаки структурного повреждения энтезисов (кальцификаты, энтезофиты и костные эрозии) при УЗИ определялись у 25,6% больных с коротким анамнезом клинически явного Эн и у 15,4% пациентов без клинических и ультразвуковых признаков активного воспаления энтезисов. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых у многих больных ПсО без клинических симптомов ревматического воспаления при УЗИ также обнаруживалось нарушение структуры энтезисов, которое расценивалось как следствие субклинического течения Эн у больных ПсО [29–31]. Эти данные подтверждают гипотезу о первичности энтезимального воспаления у больных ПсА и открывают перспективы изучения возможностей превентивной терапии у этой категории больных ПсО.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60–69. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: Classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
2. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006;33(2):210–212.
3. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):325–334. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.005
4. Silmon D, Tascilar K, Kleyer A, Bayat S, Kampylafka E, Hueber A, et al. OP0051 Structural enthesial lesions in psoriasis patients are associated with an increased risk of progression to psoriatic arthritis – A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;174(6) (Suppl 79):33–34. doi: 10.1002/art.41239
5. Freeston JE, Coates LC, Helliwell PS, Hensor EM, Wakefield RJ, Emery P, et al. Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with power Doppler ultrasound. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1617–1621. doi: 10.1002/acr.21733
6. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D’Agostino MA, et al.; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485–2487.
7. D’Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(5):693–700. doi: 10.1016/j.berh.2010.05.003
8. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Лучихина ЕЛ, Пушкина ОВ, Ахметова ЕМ, Глазков АА, и др. Диагностическая значимость клинического осмотра и ультразвукового исследования энтезисов для раннего выявления псориатического и ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):495–499. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Luchikhina EL, Pushkova OV, Akhmetova EM, Glazkov AA, et al. The diagnostic value of clinical examination and ultrasound study of entheses for early detection of psoriatic and rheumatoid arthritis: REMARC study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):495–499 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1539
9. Gutierrez M, Draghessi A, Bertolazzi C, Erre GL, Saldarriaga-Rivera LM, López-Reyes A, et al.; Pan-American League Against Rheumatism (PANLAR) Ultrasound Study Group. Ultrasound in psoriatic arthritis. Can it facilitate a best routine practice in the diagnosis and management of psoriatic arthritis? *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1847–1855. doi: 10.1007/s10067-015-3053-4
10. Michelsen B, Diamantopoulos AP, Hammer HB, Soldal DM, Kavanaugh A, Haugeberg G. Ultrasonographic evaluation in psoriatic arthritis is of major importance in evaluating disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2108–2113. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208806
11. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):686–691. doi: 10.1002/art.23568
12. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, et al.; OMERACT Ultrasound Task Force members. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: An OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1730–1735. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213609
13. van Holsbeeck M (ed.). *Musculoskeletal ultrasound*. St Louis: Mosby Year Book; 1991.
14. Roberts CS, King DH, Goldsmith LJ. A statistical analysis of the accuracy of sonography of the patellar tendon. *Arthroscopy*. 1999;15(4):388–391. doi: 10.1016/s0749-8063(99)70056-3

15. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, De Matteis M, Pierro A, Cantini F, et al. Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthropathy: Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1352-1357.
16. Gibbon WW, Long G. Ultrasound of the plantar aponeurosis (fascia). *Skeletal Radiol*. 1999;28(1):21-26. doi: 10.1007/s002560050467
17. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):169-174. doi: 10.1136/ard.2007.084251
18. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):955-962. doi: 10.1002/art.10877
19. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Möller I, Balint PV, Filippucci E, et al.; OMERACT Ultrasound Task Force. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1328-1334. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202092
20. Hammer HB, Iagnocco A, Mathiessen A, Filippucci E, Gandjbakhch F, Kortekaas MC, et al. Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: A reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):402-407. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206289
21. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi: 10.1002/art.21972
22. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789-1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
23. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-1049. doi: 10.1002/art.1780290816
24. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33(11):1601-1610. doi: 10.1002/art.1780331101
25. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-172. doi: 10.1002/art.1780330203
26. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: A hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):26-30. doi: 10.1136/ard.2007.075101
27. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the MADrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol*. 2014;41(3):466-472. doi: 10.3899/jrheum.130949
28. Zabotti A, Bandinelli F, Batticciotto A, Scirè CA, Iagnocco A, Sakellariou G; Musculoskeletal Ultrasound Study Group of the Italian Society of Rheumatology. Musculoskeletal ultrasonography for psoriatic arthritis and psoriasis patients: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1518-1532. doi: 10.1093/rheumatology/kex179
29. Elnady B, El Shaarawy NK, Dawoud NM, Elkhoully T, Desouky DE, ElShafey EN, et al. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1627-1635. doi: 10.1007/s10067-019-04445-0
30. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, Confente S, Caimmi C, Girolomoni G, et al. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2691-2692. doi: 10.3899/jrheum.110505
31. 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

Петров А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

Притуло О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>

Соколова Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5931-9417>

Петров А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>

Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите

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

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

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

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

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru
Contacts: Anastasia Avdeeva, 9056249400@mail.ru

Поступила 25.05.2021

Принята 04.03.2022

Цель исследования – оценить взаимосвязь антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) с активностью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах, а также динамику на фоне различных схем терапии
Материал и методы. В исследование включено 232 пациента с диагнозом ревматоидный артрит (РА); в динамике было обследовано 187 пациентов из которых 90 имели раннюю стадию заболевания и 142 – развернутую.

Результаты. Среди пациентов с ранним РА высокопозитивный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) отмечался у 77 (85,6%), высокопозитивный уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) – у 29 (70,7%) пациентов. Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь АМЦВ с оценкой по DAS28 ($r=0,4$; $p=0,04$). Среди пациентов с развернутым РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 78 (80,4%) больных, АМЦВ – у 70 (79,5%). Отмечалась положительная корреляционная взаимосвязь концентрации АМЦВ с оценками по SDAI ($r=0,4$; $p=0,02$), CDAI ($r=0,4$; $p=0,02$). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей уровня АЦЦП с индексами активности и острофазовыми показателями не обнаружено как в группе раннего, так и в группе развернутого РА. Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ ($n=79$), отмечалось более высокое значение суммарного счета Sharp (96,5 (65,0–122,0)) по сравнению с негативными или низкопозитивными ($n=27$) больными (57,0 (31,0–88,0); $p<0,05$). Уровень АМЦВ статистически значимо снижался на фоне терапии ритуксимабом и толицизумабом через 12 и 24 недели; концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении лечения.

Заключение. Уровень АМЦВ коррелирует с воспалительной активностью, развитием деструкции костной ткани, снижается на фоне терапии. АЦЦП является более стабильным показателем, имеет важное значение для диагностики заболевания, незначительно изменяется на фоне терапии и не требует мониторинга.

Ключевые слова: АЦЦП, АМЦВ, ревматоидный артрит, активность заболевания, суставная деструкция
Для цитирования: Авдеева АС, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):181–187.

DIFFERENT CLINICAL RELEVANCE OF ANTI-CITRULLINATED PROTEINS ANTIBODIES IN RA PATIENTS

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

Objective – to find a potential relationship between ACPA and disease activity, bone destruction, and ACPAs responses to various therapeutic regimens.

Materials and methods. The study included 232 patients with rheumatoid arthritis (RA); 90 patients had early RA; 142 patients had advanced stage of the disease.

Results. 77 (85.6%) patients with early RA were high positive for anti-CCP, and 29 (70.7%) patients – high positive for anti-MCV. A positive correlation was found between anti-MCV and DAS28 ($r=0.4$; $p=0.04$). As for advanced RA, 78 (80.4%) patients were high positive for anti-CCP, and 70 (79.5%) – for anti-MCV. There was a positive correlation between anti-MCV concentration and SDAI ($r=0.4$; $p=0.02$), as well as CDAI ($r=0.4$; $p=0.02$). No significant correlations were found between the anti-CCP levels and activity indices, anti-CCP and acute-phase parameters in both early and advanced RA groups. Higher total Sharp scores (96.5 (65.0–122.0)) were found in pts high positive for anti-MCV ($n=79$), compared to low-positive/negative ($n=27$) patients (57.0 (31.0–88.0); $p<0.05$). Anti-MCV levels dropped significantly in pts on rituximab and tocilizumab therapy at weeks 12 and 24 after initiation of treatment, while high anti-CCP concentration persisted throughout the treatment.

Conclusion. Anti-MCV levels correlated with inflammatory activity and development of bone destruction, and were decreasing in pts on treatment. Anti-CCP was less responsive, showed minor changes during treatment, therefore its thorough monitoring was not feasible.

Key words: rheumatoid arthritis, disease activity, bone destruction, anti-citrullinated proteins antibodies

For citation: Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):181–187 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-181-187

Для ревматоидного артрита (РА) как аутоиммунного заболевания характерно присутствие в сыворотке крови и синовиальной жидкости широкого спектра аутоантител с различной специфичностью, в том числе ревматоидных факторов (РФ) классов IgM, IgA и IgG и аутоантител, реагирующих с разнообразными антигенными эпитопами, универсальной характеристикой

которых является посттрансляционная модификация [1, 2], опосредованная их цитруллинированием, карбамилированием, ацетилированием, перекисным окислением, и др. [3, 4]. Важное значение как для диагностики РА, так и для оценки тяжести и прогноза заболевания имеет изучение уровня антител к цитруллинсодержащим белкам (АЦБ).

АЦБ – это широкая группа антител, включающая в себя антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антитела к цитруллинированной α-энлазе [5–9]. В настоящее время из группы АЦБ в клинической практике наиболее широко используется определение содержания АЦЦП и АМЦВ. Определение АЦЦП очень полезно для диагностики раннего РА, дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов. Гиперпродукция АЦЦП (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с развитием экстра-артикулярных (системных) проявлений [10], риском общей летальности, связанной с развитием коморбидных состояний, в первую очередь кардиоваскулярных осложнений [11, 12], «резистентностью» или, напротив, «чувствительностью» к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [13]. АМЦВ имеют высокую чувствительность и эффективность определения для диагностики РА, при этом отмечается более низкая специфичность данных антител по сравнению с АЦЦП [8, 9, 14]. Показано, что АМЦВ может являться лучшим, нежели АЦЦП, предиктором неблагоприятного рентгенологического прогноза суставной деструкции [14]. При этом разные авторы приводят противоречивые данные о взаимосвязи АМЦВ с активностью заболевания.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительным и специфичным биомаркером РА (невинный свидетель – innocent bystander), но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Предполагается, что АЦБ, будучи весьма гетерогенной популяцией аутоантител, существенно различаются по патогенному потенциалу и вкладу в развитие и прогрессирование РА на разных стадиях болезни. Это в свою очередь зависит от воздействия дополнительных экзогенных или эндогенных факторов (так называемый «второй сигнал» – second hit) – инфекции, генетических факторов, репертуара Т-клеточных рецепторов, эпигенетических нарушений и др., – усиливающих «провоспалительный» потенциал аутоантител. Однако истинная природа этих факторов и конкретные механизмы, ведущие к усилению «патогенности» аутоантител, требуют дальнейшего изучения [15].

Недавновклиническую практику было введено понятие «иммунологическая ремиссия» [16]. Иммунологической ремиссией называется состояние, характеризующееся отсутствием клинических и инструментальных признаков воспаления и подтвержденной сероконверсией по IgM РФ и/или АЦЦП. Таким образом, учитывая вклад аутоантител в патогенез РА, представляется важным оценить их взаимосвязь с активностью заболевания и развитием деструктивных изменений в суставах, динамику на фоне различных схем терапии, а также уточнить возможность достижения иммунологической ремиссии РА.

Материал и методы

В исследование включено 232 пациента с диагнозом РА; в динамике было обследовано 187 пациентов. Все больные были госпитализированы и находились

на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 32 от 20.12.2018). Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ранним РА (n=90)	Пациенты с развернутым РА (n=142)	Здоровые доноры (n=60)
Пол:			
– мужчины	16	19	6
– женщины	74	123	54
Средний возраст (годы), Ме (ИР)	53,0 (38,0–58,5)	51,0 (43,0–60,0)	42,3 (35,8–54,6)
Длительность заболевания (мес.), Ме (ИР)	5,0 (4,0–9,0)	56,0 (24,0–96,0)	–
Рентгенологическая стадия, n (%):			
– I	26 (28,9)	4 (2,8)	
– II	59 (65,6)	54 (38,0)	–
– III	5 (5,6)	61 (42,9)	
– IV	0	23 (16,2)	
Функциональный класс, n (%):			
– I	37 (41,1)	22 (15,5)	
– II	50 (55,6)	112 (78,9)	
– III	3 (3,3)	8 (5,6)	
– IV	0		
DAS28 (баллы), Ме (ИР)	5,3 (4,4–6,1)	6,2 (5,5–6,8)	–
СОЭ (мм/ч), Ме (ИР)	33,0 (18,0–50,0)	48,0 (30,0–70,0)	–
СРБ (мг/л), Ме (ИР)	18,8 (4,2–48,5)	27,2 (13,8–49,0)	0,8 (0,2–1,7)
Позитивные по IgM РФ, n (%)	72 (80)	116 (81,7)	0
АЦЦП-позитивные, n (%)	83 (92,2)	121 (85,2)	0

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИР – интерквартильный размах; DAS28 – Disease Activity Score; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин в группе пациентов с ранним РА составило 4,6 к 1, в группе с развернутым РА – 6,5 к 1) среднего возраста (медиана возраста в группе больных с ранним РА – 53 года, в группе развернутого РА – 51 год). Медиана длительности заболевания в группе пациентов с ранним РА составила 5 месяцев, в группе с развернутым РА – 56 месяцев. Большинство больных имели II и III рентгенологические стадии, II функциональный класс. Пациенты имели повышенные уровни острофазовых показателей, большинство больных были позитивны по IgM РФ (80% пациентов из группы с ранним РА, 81,7% – из группы с развернутым РА) и АЦЦП (92,2 и 85,2% пациентов соответственно).

В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на ряд групп: больные с ранним РА

до включения в исследования получали терапию БПВП, им всем была инициирована терапия метотрексатом (МТ) (Методжект) подкожно по 10 мг в неделю с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг в неделю. Каждые 12 недель больные осматривались экспертом, и в зависимости от активности заболевания решался вопрос о смене лечения или продолжении прежней терапии. При недостаточной эффективности МТ к лечению добавлялись ГИБП.

В группе больных с развернутым РА был выделен ряд подгрупп: пациенты, получавшие анти-В-клеточную терапию (34 больных получали оригинальный ритуксимаб (РТМ), в т. ч. 12 (35%) – в дозе 500 мг, 22 (65%) – в дозе 1000 мг, внутривенно с интервалом в 2 недели на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК); 20 больных получили терапию биоаналогом РТМ (Ацеллбия) в дозе 600 мг внутривенно по той же схеме); пациенты, получавшие терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 (43 больных) – тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 недели на фоне терапии БПВП, НПВП и ГК. Контрольную группу составили 60 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) (верхняя граница нормы – 17,0 ЕД/мл) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Отмечены высокопозитивные (>50,0 ЕД/мл при использовании электрохемилюминисцентного метода и >15,0 ЕД/мл при использовании ИФА), низкопозитивные (17,0–50,0 и 5,0–15,0 ЕД/мл соответственно) и негативные ($\leq 17,0$ и $\leq 5,0$ ЕД/мл соответственно) уровни АЦЦП. Определение концентрации АМЦВ в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы для АМЦВ составляла 20 ЕД/мл. Выделены высокопозитивные (>60 ЕД/мл), низкопозитивные (20–60 ЕД/мл) и негативные (≤ 20 ЕД/мл) уровни АМЦВ. Всем больным проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой (передне-задней) проекции с использованием стандартных режимов. Прогрессирование деструктивного процесса в суставах оценивалось по методу Sharp в модификации van der Heijde (1989) с определением суммарного показателя счета эрозий и общего счета рентгенологического прогрессирования суставов к 12-му месяцу наблюдения.

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

Результаты

Среди пациентов с ранним РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 77 (85,6%), низкопозитивный – у 6 (6,7%), негативный – у 7 (7,8%). Уровень АМЦВ определялся в группе из 41 больного. Высокопозитивный уровень данного показателя регистрировался у 29 (70,7%), низкопозитивный – у 8 (19,5%), негативный – у 4 (9,8%) пациентов.

Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь АМЦВ с числом болезненных суставов из 28 возможных (ЧБС28) ($r=0,4$; $p=0,004$), числом припухших суставов (ЧПС28) из 28 возможных ($r=0,38$; $p=0,04$) и оценкой по DAS28 (Disease Activity Score) ($r=0,4$; $p=0,04$). Статистически значимой корреляционной взаимосвязи уровней АЦЦП с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности не отмечалось. Статистически значимых различий в уровне аутоантител в группах пациентов с зависимости от активности заболевания получено не было.

Среди пациентов с развернутым РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 78 (80,4%), низкопозитивный – у 8 (8,2%), негативный – у 11 (11,3%) больных; высокопозитивный уровень АМЦВ выявлялся у 70 (79,5%), низкопозитивный – у 8 (9,1%), негативный – у 10 (11,4%) пациентов.

Отмечалась положительная корреляционная взаимосвязь концентрации АМЦВ с ЧБС28 ($r=0,2$; $p=0,04$), оценкой по SDAI (Simplified Disease Activity Index) ($r=0,4$; $p=0,02$) и оценкой по CDAI (Clinical Disease Activity Index) ($r=0,4$; $p=0,02$). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей уровня АЦЦП с индексами активности и острофазовыми показателями не обнаружено.

Для оценки ассоциации уровней аутоантител с развитием деструктивных изменений в суставах все пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня позитивности по АЦЦП и АМЦВ. Статистически значимых различий в суставной деструкции в группах больных в зависимости от позитивности по АЦЦП не выявлено ($p > 0,05$). Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ ($n=79$), отмечалось большее количество сужений (82,0 (60,0–105,0)), более высокое значение суммарного счета Sharp (96,5 (65,0–122,0)) по сравнению с негативными или низкопозитивными ($n=27$) больными (50,0 (29,0–82,0) и 57,0 (31,0–88,0) соответственно; $p < 0,05$).

Затем мы оценили динамику АЦЦП и АМЦВ на фоне различных стратегий терапии РА.

Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии

До начала терапии РТМ среди больных, получавших оригинальный РТМ, уровни аутоантител (Ме (ИР)) статистически значимо не отличались у пациентов с хорошим эффектом и умеренным эффектом или отсутствием эффекта от терапии ($p > 0,05$). В группе больных, получавших биоаналог, среди пациентов, хорошо ответивших на лечение, уровень АМЦВ был статистически значимо выше, чем у больных с удовлетворительным эффектом от лечения или его отсутствием (1000 (1000–1000) и 225,9 (60,8–654,5) ЕД/мл соответственно; $p < 0,05$). Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от эффекта препарата представлена в таблицах 2, 3.

Концентрация АЦЦП в сыворотках крови ответивших на терапию пациентов оставалась высокой на всем протяжении терапии РТМ как среди больных, получавших оригинальный препарат, так и среди больных, получавших его биоаналог; у 7% АЦЦП-положительных больных из группы оригинального препарата и у 15% пациентов из группы биоаналога произошла отрицательная сероконверсия в АЦЦП. Уровень АМЦВ через 12 и 24 недели после начала применения РТМ статистически значимо уменьшался соответственно на 38 и 62% в первой группе и на 46,4 и 60,8% во второй группе (табл. 2, 3).

Учитывая, что применение анти-В-клеточной терапии сопровождалось отрицательной сероконверсией, был оценен процент пациентов, достигших иммунологиче-

Таблица 2. Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии в группе терапии оригинальным препаратом РТМ (n=34), Ме (ИР)

Показатели	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом (n=34)		
– исходно	100,0 (37,9–100,0)	559,4 (139,2–1000,0)
– 12 недель	100,0 (26,1–100,0)	295,9 (74,0–962,7) ¹
– 24 недели	100,0 (29,0–100,0)	194,7 (58,3–844,8) ¹
Хороший эффект (n=15)		
– исходно	100,0 (37,9–100,0)	950,9 (139,2–1000,0)
– 12 недель	100,0 (100,0–100,0)	757,9 (113,9–1000,0)
– 24 недели	100,0 (27,2–100,0)	606,2 (64,6–988,8)
Умеренный эффект / нет эффекта (n=19)		
– исходно	100,0 (24,7–100,0)	298,7 (132–658,3)
– 12 недель	94,1 (26,1–100,0)	127,5 (58,3–418,5) ¹
– 24 недели	100,0 (14,6–100,0)	110,9 (54,9–449) ¹

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; ¹ – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем

Таблица 3. Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии в группе терапии биоаналогом РТМ (n=20), Ме (ИР)

Показатели	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом (n=20)		
– исходно	112,7 (18,3–264,8)	392,6 (75,7–1000,0)
– 12 недель	71,7 (12,4–161,6)	210,5 (40,3–940,6) ¹
– 24 недели	61,3 (13,12–129,4)	153,8 (43,1–702,8)
Хороший эффект (n=5)		
– исходно	71,2 (31,9–264,5)	1000,0 (1000,0–1000,0)
– 12 недель	71,6 (61,9–227,8)	1000,0 (475,1–1000,0)
– 24 недели	42,4 (13,3–53,2)	295,8 (132,5–329,8) ¹
Умеренный эффект / нет эффекта (n=15)		
– исходно	120,4 (14,2–265,1)	225,9 (60,8–654,5) ²
– 12 недель	71,8 (12,2–154,9)	109,6 (22,9–415,9)
– 24 недели	69,6 (13–135,1)	126,9 (24,4–832,4)

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; ¹ – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; ² – p<0,05 между группами с хорошим ответом на терапию и умеренным ответом или его отсутствием

ской ремиссии на фоне лечения. К 24-й неделе терапии клинической ремиссии и сероконверсии по АЦЦП достигли 4 (7,4%) больных.

Динамика уровня аутоантител на фоне терапии моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6

Динамика лабораторных биомаркеров оценивалась в зависимости от ответа на терапию по критериям Европейской лиги против ревматических заболеваний (EULAR, European League against Rheumatism) и представлена в таблице 4.

Концентрация АЦЦП оставалась высокой весь период терапии ТЦЗ как по группе в целом, так и у пациентов, ответивших на терапию; у 5% АЦЦП-положительных больных произошла сероконверсия в АЦЦП-негативные результаты. Уровень АМЦВ статистически значимо уменьшался на 70, 69 и 82% через 4, 8 и 24 недели соответственно после начала применения ТЦЗ у пациентов с хорошим ответом и на 62 и 42% от исходного уровня через 8 и 24 недели соответственно у больных с удовлетворительным ответом на терапию.

Таблица 4. Динамика уровня аутоантител на фоне терапии ТЦЗ, Ме (ИР)

Показатели	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом (n=43)		
– исходно	354,8 (67,9–500,0)	762,3 (106,9–2393,1)
– 2 недели	290,5 (65,6–413,6) ¹	627,9 (116,6–1481,6)
– 4 недели	388,9 (83,7–500,0)	312,2 (81,2–925,3) ¹
– 8 недель	500,0 (84,4–500,0) ¹	266,6 (85,8–927,0) ¹
– 24 недели	355,8 (39,8–500,0)	135,7 (27,0–662,1) ¹
Ответившие на терапию (n=42)		
– исходно	366,8 (76,9–500)	770,5 (190,7–2393,1) (n=34)
– 2 недели	310,5 (66,4–424,8) ¹	665,5 (264,8–1481,6)
– 4 недели	409,5 (101,7–500,0)	312,2 (81,2–925,5) ¹
– 8 недель	500 (84,4–500,0) ¹	266,7 (85,8–927,0) ¹
– 24 недели	355,7 (39,8–500,0)	134,7 (27,0–662,1) ¹
Хороший ответ (n=35)		
– исходно	200,8 (51,5–500,0)	762,3 (106,9–2393,1) (n=29)
– 2 недели	246,8 (62,6–436,0)	709,1 (116,6–1481,6)
– 4 недели	303,2 (57,2–500,0)	219,7 (75,2–960,3) ¹
– 8 недель	252,6 (44,7–500,0)	233,3 (57,3–853,3) ¹
– 24 недели	240,6 (19,5–500,0)	130,8 (17,3–624,9) ¹
Умеренный ответ / нет ответа (n=7)		
– исходно	403,2 (295,7–500,0)	803,7 (598,7–1233,4)
– 2 недели	364,1 (340,1–389,1)	627,9 (550,6–1623,5)
– 4 недели	500,0 (300,5–500,0) ²	462,0 (313,5–890,2)
– 8 недель	500,0 (500,0–500,0) ²	300,0 (191,6–965,4) ¹
– 24 недели	500,0 (297,0–500,0)	464,4 (42,1–1000,0) ¹

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; ¹ – p<0,05 по сравнению с базальным уровнем; ² – p<0,05 между группами с хорошим и умеренным ответом

Учитывая, что применение ТЦЗ сопровождалось отрицательной сероконверсией по АЦЦП, был оценен процент пациентов, достигших иммунологической ремиссии на фоне лечения. К 24-й неделе терапии клинической ремиссии и сероконверсии по АЦЦП достигли 3 (7,1%) больных.

Обсуждение

В нашей работе были получены данные о различном значении АЦЦП и АМЦВ при РА. Уровень АМЦВ позитивно коррелировал с активностью заболевания и ассоциировался с развитием более выраженных деструктивных изменений в суставах в отличие от АЦЦП, корреляции между которым и индексами активности заболевания, а также уровнем острофазовых показателей выявить не удалось. Различное влияние на уровень антител оказывала и терапия. При использовании РТМ концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии, в то время как уровень АМЦВ статистически значимо снижался к 12-й и 24-й неделям наблюдения. В литературе представлены сходные с нашими данные об отсутствии динамики АЦЦП на фоне терапии РТМ [17, 18], и вместе с тем авторы указывают на статистически значимое снижение концентрации АМЦВ в сыворотках крови больных РА, получавших РТМ [19]. В группе больных, получавших ТЦЗ, статистически значимого изменения уровня АЦЦП не наблюдалось, при этом концентрация АМЦВ статистически значимо снижалась с 4-й по 24-ю неделю лечения. Сходные данные были получены М. Sato и соавт. [20]. Авторы выявили статистически значимое снижение содержания IgM РФ на 12-й и 52-й неделях терапии, при этом уровень АЦЦП оставался высоким весь период лечения, а у трех пациентов с низкопозитивными титрами АЦЦП отмечалась сероконверсия в АЦЦП-негативный вариант.

Полагают, что выраженное уменьшение концентрации АМЦВ у больных РА, получающих БПВП и ГИБП, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [21–23]. Установлена связь между увеличением концентрации АМЦВ в крови и клинико-лабораторной активностью РА [24, 25]. В частности, в работе Н. Bang и соавт. [24] на небольшой выборке пациентов показана прямая корреляционная зависимость между уровнем АМЦВ и оценкой по DAS28 ($r=0,404$). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности заболевания с уровнями АМЦВ в сыворотках крови больных РА [26, 27]. В нашей работе отмечалась позитивная корреляционная взаимосвязь уровней АМЦВ с индексами активности заболевания, а также с числом припухших и болезненных суставов.

По данным многочисленных исследований, АЦЦП являются более специфичным и стабильным серологическим маркером РА, не подвергаются сероконверсии, в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [21]. На фоне терапии ГИБП уровень АЦЦП не изменяется или незначительно снижается [18, 28]. По нашим данным, отрицательная сероконверсия АЦЦП-позитивных результатов отмечалась у 7% пациентов, получающих оригинальный РТМ, у 15% больных, получающих биоаналог, и у 5% пациентов в группе терапии ТЦЗ (в основном среди больных с изначально

низкопозитивными уровнями данных антител). Интерес вызывают данные С. Wunderlich и соавт. [29], которые проанализировали влияние различных БПВП (монотерапии МТ, ингибиторов фактора некроза опухоли α , РТМ, ТЦЗ, абатацепта (АБЦ)) на динамику уровня АЦЦП у пациентов с РА. За 2,5 года терапии авторы выявили статистически значимое снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и АБЦ. Эта тенденция была более выражена среди больных, хорошо ответивших на лечение. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 5 пациентов в группе терапии АБЦ и у 2 пациентов в группе, принимавшей РТМ.

Вклад АЦБ в патогенез РА связан с рядом механизмов: усиление нетоза (NETosis; NET – Neutrophil Extracellular Trap, нейтрофильная внеклеточная ловушка) нейтрофилов (особый тип клеточной смерти с формированием внеклеточных ловушек, состоящих из хроматина и гранул, способных связывать и уничтожать микроорганизмы), опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [30]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [31, 32]. Установлено, что АЦБ, взаимодействуя с виментином, присутствующим на мембране предшественников остеокластов (ОК), обладает способностью индуцировать дифференцировку ОК и тем самым стимулировать резорбцию костной ткани. Недавно было показано, что поликлональные АЦБ, изолированные из сывороток пациентов с РА, индуцируют остеокластогенез, опосредованный хемокином ИЛ-8 (CXCL1 у мышей) [33], который рассматривается как основная эффекторная молекула, синтезирующаяся ОК, активированным АЦБ [34]. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствии признаков воспаления [35]. Развитие боли также опосредуется ИЛ-8-зависимым механизмом, а именно связыванием ИЛ-8 (или CXCL1) с CXС-хемокиновыми рецепторами 1-го и 2-го типов, что приводит к сенситизации и активации сенсорных нейронов [36].

В своей работе мы выявили взаимосвязь между гиперпродукцией АЦБ и развитием деструктивного поражения суставов у больных РА. Высокий уровень АМЦВ в большей степени ассоциировался с рентгенологическими показателями деструкции костной и хрящевой ткани (большее значение суммарного счета Sharp, а также большее количество сужений суставных щелей) по сравнению с АЦЦП. Сходные данные были получены рядом авторов [37–40]. В группе пациентов, позитивных по АМЦВ, отмечалась большая частота рентгенологического прогрессирования (по суммарному счету Sharp, индексу Ларсена), большее количество эрозий по сравнению с АЦЦП-позитивными больными.

Среди высокопозитивных по АМЦВ пациентов статистически значимо чаще регистрировались высокие уровни IgM РФ и АЦЦП, что, бесспорно, оказывало дополнительное влияние на скорость и выраженность суставной деструкции в этой группе больных. При анализе групп пациентов, высокопозитивных и негативных или низкопозитивных по АЦЦП, статистически значимых различий в суммарном счете Sharp, количестве эрозий и сужений суставных щелей в нашей группе пациентов

не получено ($p > 0,05$). Возможно, причина подобных различий — в разном происхождении и эпитопной специфичности АЦБ. Виментин — цитруллинированный белок естественного происхождения, который синтезируется и модифицируется в макрофагах синовиальной оболочки под действием провоспалительных цитокинов. В отличие от синтетического циклического цитруллинированного пептида 2, характеризующегося наличием одного цитруллинированного эпитопа, модифицированный цитруллинированный виментин обладает значительно большим количеством эпитопов (около 45), способных связываться с антителами [8].

Заключение

Таким образом, полученные в работе данные позволяют рассматривать АМЦВ в качестве перспективного лабораторного маркера для выявления группы пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания. Уровень АМЦВ коррелирует с воспалительной активностью, развитием деструкции костной ткани, снижается

на фоне терапии. АЦЦП является более стабильным показателем, имеет большое значение для диагностики заболевания, незначительно изменяется на фоне терапии и не требует мониторинга.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме АААА-А20-120040190015-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
2. Cantagrel A, Degboe Y. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified self-protein. *Joint Bone Spine*. 2016;83:11-17. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.003
3. Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, Pecani A, Sabatinelli D, Pendolino M, et al. The role of posttranslational protein modifications in rheumatological diseases: Focus on rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:712490. doi: 10.1155/2015/712490
4. Darrah E, Andrade F. Citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! Oh My! Entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:604-608. doi: 10.1002/art.38970
5. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: Клинические рекомендации. М.:ЗАО БиоХимМак;2006. [Nasonov EL, Alexandrova EN. Modern standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Clinical guidelines. Moscow:ZAO BioKhimMak;2006. (In Russ.)].
6. Wiik AS, Gordon TP, Kavanaugh AF, Lahita RG, Reeves W, van Venrooij WJ, et al.; IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: The role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):291-298. doi: 10.1002/art.20229
7. 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
8. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142-R150. doi: 10.1186/ar1149
9. Meroni PL, De Angelis V, Tedesco F. Future trends. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*; 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.;2007:823-825.
10. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:114-152. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
11. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, Deane KD, Holers VM, Robinson WH, et al. Determinants of mortality among postmenopausal women in the women's health initiative who report rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):497-507. doi: 10.1002/art.38268
12. Humphreys JH, van Nies JA, Chipping J, Marshall T, van der Helm-van Mil AH, Symmons DP, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from two large independent cohorts. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):483. doi: 10.1186/s13075-014-0483-3
13. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptide as autoantigen in rheumatoid arthritis — Relevance to treatment. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1114-1120. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012
14. Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Черкасова МВ, и др. Диагностическое значение антител к модифицированному цитруллинированному виментину при раннем ревматоидном артрите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;8:27-28. [Novikov AA, Aleksandrova YeN, Karateyev DYe, Luchikhina YeL, Demidova NV, Cherkasova MV, et al. Diagnostic value of antibodies to modified citrullinized vimentin in early rheumatoid arthritis. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2008;8:27-28. (In Russ.)].
15. Koning F, Thomas R, Rossjohn J, Toes RE. Coeliac disease and rheumatoid arthritis: similar mechanisms, different antigens. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:450-461. doi: 10.1038/nrrheum.2015.59
16. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: Current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-1437. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
17. Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Biologics Targets Ther*. 2008;2:911-916. doi: 10.2147/btt.s3939
18. Toubi E, Kessel A, Slobodin G, Boulman N, Pavlotzky E, Zisman D, et al. Changes in macrophage function after rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):818-820. doi: 10.1136/ard.2006.062505

19. Vizioli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;Suppl 3:667.
20. Sato M, Takemura M, Shimizu KA. B0312 Effect of tocilizumab on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:655.
21. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659-672.
22. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, Zaldumbide A, Rombouts Y, Rispen T, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1170-1176. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207182
23. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016;2:e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000009
24. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2503-2511. doi: 10.1002/art.22817
25. Roland P, Mignot S, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R142. doi: 10.1186/ar2570
26. Ursum J, Bos WH, van de Stadt RJ, Dijkmans BA, van Schaardenburg D. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: Further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R75. doi: 10.1186/ar2704
27. Zimmermann C, Hoefler E, Steiner G. Diagnostic value of anti-CCP and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):149.
28. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JC. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: Relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):723-732. doi: 10.1002/art.21650
29. Wunderlich C, Oliveira I, Figueiredo C, Rech J, Schett G. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients – A longitudinal analysis DMARD effects on anti-CCP2 antibodies levels. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):709-714. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.011
30. 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
31. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1791-1802. doi: 10.1172/JCI60975
32. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, Rombouts Y, Frühbeißer S, Amara K, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun.* 2015;6:6651. doi: 10.1038/ncomms7651
33. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):721-729. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093
34. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, Zhang N, Krishnamurthy A, Shmagel A, et al. A2.33 Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross-reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:A28.2-A29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.68
35. Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, Buser A, Hahn S, Hasler P. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: Analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):R122. doi: 10.1186/ar4579
36. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, Ji RR, Gao YJ. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain.* 2013;154:2185-2197. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.002
37. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: Results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):345-351. doi: 10.1136/ard.2009.113092
38. Ebrahimi-Rad M, Khatami S, Akhbari H, Mahmoudzadeh-Niknam H, Valadbeigi S, Mahmoudi M, et al. Evaluation of autoantibodies against vimentin and α -enolase in rheumatoid arthritis patients. *Reumatologia.* 2020;58(6):350-356. doi: 10.5114/reum.2020.101276
39. Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA, Elshamy HA, Elbelblawy MM. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:33-42. doi: 10.4137/cmamd.s4827
40. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Niyonsenga T, Zhou ZJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R592-R603. doi: 10.1186/ar1719

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

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

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

Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом

Л.Д. Воробьева, Е.Ю. Логинова, Ю.Л. Корсакова, Е.Е. Губарь, П.О. Трёмаскина, Т.В. Коротаева

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

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

Контакты: Воробьева Любовь Дмитриевна, evagolland@gmail.com
Contacts: Lyubov Vorobyeva, evagolland@gmail.com

Поступила 30.12.2021
Принята 04.03.2022

Цель исследования – валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом.

Материал и методы исследования. Включено 187 больных (50,2% мужчин) с достоверным диагнозом псориатического артрита (ПсА), соответствующих критериям CASPAR (2006), последовательно обратившихся за медицинской помощью в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Средний возраст пациентов составил $45,6 \pm 11,7$ года, длительность ПсА – $113,8 \pm 76,7$ месяца, длительность псориаза – 241 ± 144 месяца, среднее значение индекса активности ПсА (DAPSA, Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – $29,1 \pm 22,6$. На исходном визите и после 12 месяцев терапии всем больным проводилось стандартное ревматологическое обследование и оценка качества жизни. Определялись число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, оценка здоровья пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–10 см, боль по ВАШ (0–10 см), индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); заполнялись опросники PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) и EQ-5D (EuroQoL-5D). EQ-5D считали «золотым стандартом» для оценки качества жизни. Надежность опросника PsAID-12 изучали на основании его воспроизводимости методом тест-ретест анализа и определения внутреннего постоянства по коэффициенту альфа Кронбаха для каждой шкалы. Критериальная валидность определялась методом оценки взаимосвязи PsAID-12 с «внешними критериями», отражающими активность ПсА и взаимозаменяемости с опросником EQ-5D с помощью корреляционного анализа. Связь считали умеренной или сильной при $r \geq 0,30$. Конструктивную валидность оценивали методом «известных групп» и факторного анализа. Исследование надежности опросника PsAID-12 выполнено у 30 пациентов с ПсА. Чувствительность оценивалась у 172 больных в динамике после 12 месяцев терапии ПсА, которая проводилась с использованием различных схем.

Результаты. По результатам тест-ретест анализа статистически значимые различия между первоначальной и повторной оценками по всем 12 шкалам PsAID-12 отсутствовали ($p > 0,05$). Коэффициент альфа Кронбаха для каждой из 12 шкал варьировал от 0,8 до 0,9, что соответствовало высокой надежности опросника. Анализ критериальной валидности показал высокий уровень корреляционной взаимосвязи между шкалами опросника PsAID-12 и EQ-5D (для всех $r \geq 0,3$), что свидетельствует об их хорошей взаимозаменяемости. Обнаружены прямые корреляционные связи «внешних критериев», отражающих активность ПсА со всеми шкалами PsAID-12. При оценке конструктивной валидности методом «известных групп» выявлены статистически значимые различия между группами с активным ПсА и отсутствием активности ПсА по всем шкалам опросника ($p < 0,001$). Путем факторного анализа были выявлены 2 основных фактора – физическое и эмоциональное здоровье; также был показан высокий уровень корреляции шкал со своим фактором. Для оценки чувствительности PsAID-12 анализировались его изменения в зависимости от ответа на терапию через 12 месяцев. С этой целью были сформированы три группы: в I группу включены 50 пациентов, у которых была достигнута минимальная активность заболевания; во II группу – 43 пациента с ремиссией или низкой активностью; в III группу – 79 пациентов, у которых лечение было не эффективно. В I и II группах наблюдались статистически значимые различия по всем шкалам опросника, в III группе существенного улучшения не отмечалось. Эти данные показывают, что PsAID-12 адекватно отражает динамику активности заболевания на фоне лечения, что доказывает его хорошую чувствительность.

Заключение. Русскоязычная версия опросника PsAID-12 обладает хорошими психометрическими свойствами и способна отражать динамику состояния пациента.

Ключевые слова: псориатический артрит, качество жизни, связанное со здоровьем, PsAID-12, специфический опросник

Для цитирования: Воробьева ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Трёмаскина ПО, Коротаева ТВ. Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):188–194.

VALIDATION OF THE PSAID-12 RUSSIAN QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Lyubov D. Vorobyeva, Elena Yu. Loginova, Yuliya L. Korsakova, Elena E. Gubar, Polina O. Tremaskina, Tatiana V. Korotaeva

Objective – validation of the Russian-language version of the PsAID-12 questionnaire in patients with psoriatic arthritis
Materials and methods. The study included 187 patients, mostly men (50.2%), with a reliable diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) according to the CASPAR criteria (2006), who consistently sought medical help at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and those who signed informed consent to participate in the study. Average age was 45.6 ± 11.7 years, duration of PsA – 113.8 ± 76.7 months, duration of psoriasis – 241 ± 144 months, disease activity according to DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 29.1 ± 22.6 . At the initial visit and after 12 months of therapy, all patients underwent a standard rheumatologic examination and assessment of the quality of life. The number of tender joint count (TJC 68), the number of swollen joint count (SJC 66), PGA (patient global assessments) were assessed using a visual analogue scale (VAS) (0–10 cm), VAS pain (0–10 cm), BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12) and EQ-5D (EuroQoL-5D). The EQ-5D was considered the “gold standard” for assessing quality of life. The reliability of the PsAID-12 questionnaire was studied on the basis of its reproducibility by test-retest analysis and internal constancy by calculating the Cronbach’s alpha for each scale. We assessed the validity, i. e., the ability of the PsAID-12 questionnaire to reliably measure its characteristics based on criterional and constructive validity. The criterion validity was calculated by assessing the relationship between PsAID-12 and “external criteria” reflecting the activity of PsA and interchangeability with the EQ-5D questionnaire using correlation analysis. A moderate and strong bond was considered $r \geq 0.30$. Constructive validity was assessed by the method of “known groups” and factor analysis. The study of the reliability of the PsAID-12 questionnaire was carried out in 30 PsA patients. Sensitivity – in 172 patients in dynamics after 12 months of various PsA therapy regimens.

Results. The study of the reliability of the PsAID-12 questionnaire included 30 patients. According to the results of the test-retest analysis, it was revealed that there were no statistically significant differences between the initial and repeated assessments on all 12 PsAID-12 scales ($p > 0.05$). To assess the internal constancy, the Cronbach’s alpha was calculated for each of the 12 scales of the questionnaire. The value of this coefficient ranged from 0.8 to 0.9 and was quite high. Validity was assessed in 187 patients with PsA. The analysis of the criterion validity of the PsAID-12 questionnaire was studied by assessing the relationship of its scales with the scales of the EQ-5D questionnaire, where it demonstrated a close correlation ($r > 0.3$). That testifies to the good interchangeability of this questionnaire. Also, the criterion validity was carried out by assessing the “external criteria” (TJC 68, SJC 66, DAPSA, VAS global assessments, VAS global pain, BASDAI). Where were identified direct correlations of external criteria with all scales of the questionnaire. The highest correlation coefficient ($r = 0.8$) was found between the BASDAI index and the “Physical performance” scale. When assessing constructive validity by the “known groups” method, patients were divided into 2 groups according to disease activity: with DAPSA index ≥ 5 and DAPSA index ≤ 4 . Significant differences were revealed between the group of patients with active PsA and the absence of PsA activity on all scales of the questionnaire ($p < 0.001$). Factor analysis revealed two main factors – physical and emotional health; a high level of correlation of the scales with their factor was also shown. To assess the sensitivity of the questionnaire, its changes were analyzed depending on the achieved effect on therapy after 12 months: group I of patients in whom MDA was achieved – 50 patients; group II – 43 patients REM/LDA; group III – 79 patients with no effect on therapy. It was revealed that in groups I and II there was a statistically significant difference on all scales of questionnaires, in group III, “non-responders” to therapy, there were no statistically significant improvements in the scales “Pain” ($p = 0.37$), “Fatigue” ($p = 0.15$), “Skin problems” ($p = 0.23$), “Work and/or leisure activities” ($p = 0.056$), “Functional capacity” ($p = 0.44$). Thus, during treatment, it was noted that the PsAID-12 questionnaire may reflect the dynamics depending on the activity of the disease during treatment, which proves its good sensitivity.

Conclusion. The Russian version of the PsAID-12 has good psychometric properties and is able to reflect changes in the patient’s health status over time, along with disease activity and laboratory manifestations.

Key words: psoriatic arthritis, health-related quality of life, PsAID-12, specific questionnaire

For citation: Vorobyeva LD, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Tremaskina PO, Korotaeva TV. Validation of the PsAID-12 Russian questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60(2):188–194 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-188-194

Псориатический артрит (ПсА) – это иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое осложняет течение псориаза гладкой кожи и ногтей у 30% пациентов, страдающих данным дерматозом. Заболеваемость ПсА среди больных псориазом варьирует от 0,27 до 2,7/100 пациенто-лет в зависимости от дизайна исследования, оценки исходов и критериев диагностики ПсА [1, 2]. Поражение опорно-двигательного аппарата при ПсА сопровождается нарушением функциональных способностей пациентов, общей трудоспособности, психологической и социальной адаптации, которые связаны со всеми проявлениями заболевания. В последние годы возрастает роль участия пациентов в оценке активности ПсА и мониторинге эффективности терапии [3]. С этой целью используется ряд показателей, которые оцениваются с участием самого пациента (PRO, patient-reported outcomes). К ним относят оценку пациентом выраженности боли и активности заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или числовой рейтинговой шкале, а также опросники качества жизни [4]. Однако в большинстве случаев они созданы и валидированы для больных ревматоидным артритом.

Недавно для ПсА Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) был разработан опросник PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease), который может включать 9 или 12 вопросов, касающихся выраженности боли, тревоги, усталости, трудоспособности, нарушений сна, социальной активности. При этом PsAID-9 рассматривается только в качестве дополнительного инструмента для оценки качества жизни, связанного

со здоровьем (КЖСЗ), у больных ПсА в клинических испытаниях, а PsAID-12 может быть использован для оценки КЖСЗ в реальной клинической практике [5].

PsAID является одним из компонентов мобильного приложения GRAPPA для оценки активности ПсА и эффективности терапии в практике врача-ревматолога; там также представлена русскоязычная версия опросника. Перевод PsAID на русский язык, его культурная и языковая адаптация (создание русскоязычной версии опросника, эквивалентной англоязычному оригиналу, с учетом этнолингвистических особенностей популяции) были проведены группой GRAPPA по всем правилам надлежащей клинической практики. Кроме того, PsAID используют во многих рандомизированных контролируемых исследованиях для оценки эффективности терапии наравне с такими традиционными параметрами, как минимальная активность заболевания, ремиссия по индексу активности ПсА (DAPSA, Disease Activity in Psoriatic Arthritis) или динамика по индексу активности заболевания (DAS28, Disease Activity Score) [6].

Из-за хороших психометрических характеристик PsAID признан в 16 странах по всему миру. В Российской Федерации PsAID-12 пока не валидирован. Между тем его внедрение позволит всесторонне оценить активность ПсА и результаты терапии не только с точки зрения врача, но и по мнению пациента. Это приобретает особую актуальность в условиях пандемии COVID-19 и увеличения потребности в дистанционном мониторинге состояния больного.

Цель настоящего исследования – валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом.

Материал и методы исследования

Включено 187 больных (50,2% мужчин) с достоверным диагнозом ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006) и подписавших информированное согласие на участие в исследовании (табл. 1). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Средняя длительность ПсА на момент включения составляла 113,8±76,7 месяца, средняя длительность псориаза – 241±144 месяца, средний возраст пациентов – 45,6±11,7 года. На исходном визите и через 12 месяцев всем больным проводилось стандартное ревматологическое обследование. Оценивалось число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, число воспаленных энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) и дактилитов. Активность заболевания оценивалась с помощью индекса DAPSA. Значения DAPSA >28 соответствовали высокой, от 15 до 28 – умеренной, от 5 до 14 – низкой активности, от 0 до 4 – ремиссии. Также проводилась оценка активности заболевания с помощью индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Площадь псориатического поражения кожи определялась по BSA (Body Surface Area) от 0 до 100%. Выполнялись общий и биохимический анализы крови, определялся уровень С-реактивного белка (СРБ).

Оценивались выраженность боли в суставах и активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) с помощью ВАШ, а также функциональный статус и КЖСЗ. КЖСЗ оценивалось с помощью опросников EQ-5D (EuroQoL-5D) и PsAID-12. Пациенты заполняли их самостоятельно, обязательным условием для заполнения являлось знание русского языка и понимание сути вопросов.

EQ-5D относится к общим опросникам оценки КЖСЗ. Он содержит 5 разделов, которые позволяют оценить проблемы, связанные с передвижением, уходом за собой, привычной повседневной деятельностью, в том числе работой по дому, участием в делах семьи, проведением досуга, учебой, определить наличие боли или дискомфорта, а также отдельных психологических проблем на индивидуальном уровне. Каждый из пяти разделов оценивался по 3 уровням в зависимости от степени выраженности проблемы. Теоретически возможно получение 245 различных вариантов оценки состояния здоровья. EQ-5D-профиль служит только для описания состояния здоровья. Для каждого из 245 вариантов его оценки авторами опросника определен удельный вес и рассчитан весовой коэффициент, представленный в виде EQ-5D-индекса. Чем выше EQ-5D-индекс, тем лучше КЖСЗ. Заполнение опросника занимало 2–3 минуты и не вызывало затруднений [7].

PsAID-12 – это специфический опросник для пациентов с ПсА. Он состоит из 12 шкал, которые позволяют оценить 1) боль; 2) поражение кожных покровов; 3) усталость; 4) трудоспособность/досуг; 5) функциональный статус; 6) выраженность дискомфорта; 7) нарушение сна; 8) беспокойство, страх, неуверенность; 9) способность справляться с болезнью; 10) смущение, стыд; 11) социализацию; 12) депрессию в баллах (от 0 до 10) по каждой шкале. Чем выше счет по каждой из шкал, тем хуже КЖСЗ у пациентов с ПсА [5]. Данный опросник больные заполняли самостоятельно за 3–5 минут.

Валидация опросника PsAID-12 проводилась согласно международным стандартам [8, 9] и состояла из нескольких этапов.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=187)

Параметры	Показатели
<i>Клинико-лабораторные характеристики</i>	
Мужчины/женщины, n (%)	97(50,2) / 90(48,8)
Возраст (годы), M±SD	45,6±11,7
Длительность ПсА на момент включения в исследование (мес.), M±SD	113,8±76,7
Длительность псориаза на момент включения в исследование (мес.), M±SD	241,7±144
ЧБС 68, M±SD	0,85±0,35
ЧПС 66, M±SD	0,78±0,41
Энтезиты, n (%)	88 (42,5)
Дактилиты, n (%)	88 (42,5)
DAPSA, M±SD	29,1±22,6
BSA>3, n (%)	70 (37,4)
С-реактивный белок (мг/л), M±SD	21,8±15,8
СОЭ (мм/ч), M±SD	21,2±18,4
BASDAI, M±SD	4±2,6
Боль по ВАШ (мм), M±SD	45,2±27,4
ОЗП по ВАШ (мм), M±SD	41,3±25,2
EQ-5D, M±SD	0,49±0,44
<i>Терапия на момент включения, n (%)</i>	
НПВП	173 (92,5)
Метотрексат	146 (78,07)
Сульфасалазин	12 (6,4)
Лефлуномид	12 (6,4)
Ингибиторы ФНО-α	36 (19,7)
Ингибиторы Янус-киназ	54 (28,8)
Секукинумаб	5 (2,6)
Апремиласт	22 (10,6)
Иксекизумаб	2 (0,96)
Устекинумаб	10 (5,34)

Примечание: ПсА – псориатический артрит; ЧБС 68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС 66 – число припухших суставов из 66; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; BSA – Body Surface Area; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОЗП – оценка здоровья пациентом; EQ-5D – EuroQoL-5D; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α

1. Надежность опросника определялась с помощью изучения воспроизводимости методом тест-ретест анализа и внутреннего постоянства с помощью вычисления коэффициента α Кронбаха.

2. Проводилась оценка валидности (способности опросника достоверно измерять характеристику, которая в нем заложена). Критериальная валидность оценивалась методом определения взаимосвязи с «внешними критериями»: ЧБС, ЧПС, наличием у пациента энтезитов и дактилитов, ОЗП, боли, оценки по BASDAI, оценки по HAQ (Health Assessment Questionare), а также с помощью оценки взаимозаменяемости с опросником EQ-5D. Конструктивная валидность оценивалась методом «известных групп» и методом факторного анализа.

3. Оценка чувствительности проводилась в динамике после 12 месяцев терапии ПсА, которая проводилась с использованием различных схем.

Статистическая обработка материала

Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также с помощью критерия

Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличном от нормального, определялись медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении переменных использовался t-критерий Стьюдента. Критерий Вилкоксона применялся в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. Для описания связи между показателями использовали корреляционный анализ. Корреляционная связь рассматривалась как слабая при $r < 0,3$; как умеренная – при $0,4 < r < 0,7$; как сильная – при $r > 0,7$. При анализе структуры опросника использовали факторный анализ по методу главных компонент. С целью группировки признаков в независимые факторы проведено математическое ортогональное вращение факторов по методу вари-макс (с нормированием факторных нагрузок). Надёжность оценивалась путём вычисления коэффициента α Кронбаха для каждой шкалы. Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Надёжность – способность индекса давать постоянные и точные результаты при неизменности исходных параметров. В исследование надёжности опросника PsAID-12 включено 30 пациентов с ПсА, соответствующих критериям CASPAR, которые заполняли опросник при поступлении в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Повторное тестирование через 3–4 дня было проведено у 27 из 30 пациентов, у которых к тому времени состояние здоровья не изменилось (учитывалось только мнение пациента). 3 из 30 пациентов отметили улучшение состояния здоровья, поэтому повторное тестирование им не проводилось.

Характеристика пациентов с ПсА, включённых в оценку надёжности опросника, представлена в таблице 2. Среди включённых 30 пациентов преобладали женщины (56,6%) молодого возраста (средний возраст – 41 ± 13 лет), с длительностью заболевания 111 ± 93 месяца, достаточно высоким значением индекса DAPSA, составлявшего в среднем $27,6 \pm 21,6$. 27 больных, которым проводилось повторное тестирование, по всем основным характеристикам были сопоставимы с группой первоначального тестирования ($p > 0,05$). Результаты оценки воспроизводимости опросника PsAID-12 методом тест-ретест анализа представлены в таблице 3, из которой видно, что статистически значимые различия между первоначальной и повторной оценками по всем 12 шкалам PsAID-12 отсутствовали ($p > 0,05$). Следовательно, все вопросы респондентам понятны, и повторная оценка КЖСЗ через 3–4 дня выполнена точно. Результат тест-ретест анализа доказывает удовлетворительную воспроизводимость опросника PsAID-12.

Для оценки внутреннего постоянства был рассчитан коэффициент α Кронбаха для каждой из 12 шкал опросника. Величина этого коэффициента колебалась от 0,8 до 0,9 и была достаточно высокой. Следовательно, уровень надёжности опросника по коэффициенту α Кронбаха можно считать удовлетворительным.

Анализ критериальной валидности PsAID-12 проводился путем оценки взаимосвязей его шкал с опросником EQ-5D, который имеет уже доказанные хорошие психометрические свойства и использовался в качестве «золотого стандарта»

Таблица 2. Характеристика пациентов, обследованных для оценки надёжности опросника PsAID-12

Параметры	Первичное тестирование (n=30)	Повторное тестирование через 3-4 дня (n=27)	p
Количество больных	30	27	–
Мужчины/женщины, n (%)	13/17 (43,4/56,6)	13/14 (48,1/51,8)	–
Возраст (годы), M \pm SD	44 \pm 13,0	45,3 \pm 12,3	0,5
ЧБС 68, M \pm SD	10,3 \pm 9,5	9,25 \pm 9,18	0,3
ЧПС 66, M \pm SD	7,98 \pm 7,6	7,92 \pm 6,88	0,9
ОЗП по ВАШ, M \pm SD	45,4 \pm 25,9	41,7 \pm 24,5	0,7
Боль по ВАШ, M \pm SD	42,6 \pm 25,8	40,3 \pm 25,9	0,4
DAPSA, M \pm SD	27,6 \pm 21,6	24,8 \pm 20,5	0,3
BASDAI, M \pm SD	3,7 \pm 2,7	3,26 \pm 2,52	0,9

Примечание: ЧБС 68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС 66 – число припухших суставов из 66; ОЗП – оценка здоровья пациентом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Таблица 3. Оценка надёжности опросника PsAID-12, M \pm SD

Шкалы	Первичное тестирование (n=30)	Повторное тестирование через 3-4 дня (n=27)	p	α Кронбаха
Боль	12,5 \pm 9,22	10,9 \pm 7,8	0,4	0,8
Утомляемость	7,9 \pm 6,35	7,8 \pm 7,51	0,3	0,8
Проблемы с кожей	7,33 \pm 6,3	6,93 \pm 5,73	0,6	0,9
Работа/досуг	6,2 \pm 5,6	5,78 \pm 5,73	0,7	0,9
Физическая работоспособность	8,26 \pm 6,53	8,06 \pm 6,31	0,8	0,9
Дискомфорт	7,2 \pm 6,69	6,66 \pm 6,06	0,6	0,9
Нарушение сна	6,87 \pm 6,63	6,12 \pm 6,03	0,5	0,9
Устойчивость	3,23 \pm 2,96	3,23 \pm 2,86	0,9	0,9
Нервозность/страх	3,24 \pm 2,96	3,29 \pm 3,3	0,9	0,9
Чувство неловкости/стыд	2,94 \pm 2,53	2,94 \pm 2,5	0,9	0,9
Социальная активность	2,93 \pm 2,92	2,95 \pm 2,93	0,9	0,9
Депрессия	3,15 \pm 2,83	3,23 \pm 2,83	0,9	0,9

Таблица 4. Оценка критериальной валидности. Корреляция шкал PsAID-12 с опросником EQ-5D (r)

Шкалы PsAID-12	EQ-5D
Боль	–0,76
Утомляемость	–0,78
Проблемы с кожей	–0,52
Работа/досуг	–0,68
Физическая работоспособность	–0,78
Дискомфорт	–0,72
Нарушение сна	–0,71
Устойчивость	–0,78
Нервозность/страх	–0,69
Чувство неловкости/стыд	–0,68
Социальная активность	–0,68
Депрессия	–0,66
PsAID-12, общий счет	–0,72

Примечание: PsAID – Psoriatic Arthritis Impact of Disease; EQ-5D – EuroQoL-5D

Таблица 5. Анализ критериальной валидности. Корреляция шкал PsAID-12 с «внешними критериями» (r)

Шкалы	ЧБС 68	ЧПС 66	DAPSA	ОЗП по ВАШ	Боль по ВАШ	BASDAI
Боль	0,6	0,68	0,71	0,72	0,75	0,78
Утомляемость	0,59	0,62	0,68	0,71	0,68	0,75
Проблемы с кожей	0,35	0,36	0,41	0,47	0,37	0,46
Работа/досуг	0,57	0,62	0,68	0,75	0,71	0,67
Физическая работоспособность	0,61	0,64	0,72	0,79	0,71	0,80
Дискомфорт	0,61	0,65	0,71	0,77	0,70	0,76
Нарушение сна	0,44	0,50	0,54	0,55	0,60	0,61
Устойчивость	0,59	0,63	0,67	0,66	0,65	0,76
Нервозность/страх	0,46	0,48	0,52	0,52	0,51	0,64
Чувство неловкости/стыд	0,47	0,49	0,51	0,48	0,41	0,52
Социальная активность	0,54	0,57	0,62	0,64	0,62	0,66
Депрессия	0,43	0,43	0,49	0,57	0,54	0,47

Примечание: полужирным выделены прямые сильные корреляционные связи; ЧБС 68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС 66 – число припухших суставов из 66; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; ОЗП – оценка здоровья пациентом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

(табл. 4). Для определения критериальной валидности оценивались также взаимосвязи с «внешними критериями» (табл. 5). Тесная корреляционная связь EQ-5D ($r > 0,3$) прослеживается со всеми шкалами PsAID-12, что свидетельствует о хорошей взаимозаменяемости этих опросников.

В качестве «внешних критериев» были выбраны: ЧБС 68, ЧПС 66, DAPSA, ОЗП по ВАШ, оценка боли по ВАШ, BASDAI. Выявлены прямые корреляционные связи внешних критериев со всеми шкалами опросника. Наиболее высокий коэффициент корреляции ($r = 0,8$) был выявлен между индексом BASDAI и шкалой «Физическая работоспособность». Коэффициенты корреляции шкал «Боль», «Утомляемость», «Работа/досуг», «Дискомфорт» и «Устойчивость» с «внешними критериями» также были достаточно высоки. Наиболее низкие значения коэффициентов корреляции отмечались со шкалами «Проблемы с кожей» и «Депрессия».

Анализ конструктивной валидности. При оценке конструктивной валидности методом «известных групп» была

выдвинута следующая гипотеза: КЖСЗ у пациентов с индексом DAPSA ≥ 5 будет гораздо хуже, чем у пациентов с индексом DAPSA ≤ 4 . По представленным результатам (табл. 6), у пациентов с активным ПсА статистически значимо чаще отмечались изменения по шкалам «Боль», «Утомляемость», «Проблемы с кожей», «Работа/досуг», «Физическая работоспособность» и «Дискомфорт». Таким образом, гипотеза о влиянии активности заболевания на КЖСЗ оказалась верной.

С помощью факторного анализа (табл. 7) были выявлены два основных фактора – физическое здоровье (шкалы «Боль», «Физическая работоспособность», «Устойчивость», «Работа/досуг», «Утомляемость», «Дискомфорт» и «Нарушение сна») и эмоциональное здоровье (шкалы «Проблемы с кожей», «Нервозность, страх», «Чувство неловкости», «Социальная активность» и «Депрессия»).

Оценка чувствительности опросника осуществлялась после 12 месяцев лечения у 172 пациентов. Опросник заполнялся либо во время повторной госпитализации, либо

Таблица 6. Оценка конструктивной валидности опросника PsAID-12 методом «известных групп», $M \pm SD$

Шкалы	DAPSA ≥ 5 (n=157)	DAPSA ≤ 4 (n=30)	p
Боль	15,4 \pm 8,02	2,62 \pm 2,4	<0,0001
Утомляемость	9,37 \pm 5,8	2,57 \pm 2,3	<0,0001
Проблемы с кожей	8,81 \pm 6,22	4,58 \pm 4,2	<0,0001
Работа/досуг	9,78 \pm 5,82	1,86 \pm 1,22	<0,0001
Физическая работоспособность	9,75 \pm 6,54	1,78 \pm 1,2	<0,0001
Дискомфорт	7,43 \pm 6,07	1,81 \pm 1,46	<0,0001
Нарушение сна	4,0 \pm 2,93	1,87 \pm 1,13	<0,0001
Устойчивость	3,98 \pm 3,07	0,98 \pm 0,5	<0,0001
Нервозность/страх	3,3 \pm 2,96	1,34 \pm 0,83	<0,0001
Чувство неловкости/стыд	3,76 \pm 3,14	0,85 \pm 0,63	<0,0001
Социальная активность	3,74 \pm 2,95	0,46 \pm 0,33	<0,0001
Депрессия	2,76 \pm 2,72	0,57 \pm 0,46	<0,0001

Примечание: DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis

Таблица 7. Факторный анализ опросника PsAID-12 (r)

Шкалы	Физическое здоровье	Эмоциональное здоровье
Боль	0,854324	0,316273
Утомляемость	0,875836	0,259364
Проблемы с кожей	0,243454	0,727370
Работа/досуг	0,647886	0,642684
Физическая работоспособность	0,805910	0,502872
Дискомфорт	0,749646	0,520982
Нарушение сна	0,810655	0,257864
Устойчивость	0,762253	0,525908
Нервозность/страх	0,401040	0,788413
Чувство неловкости/стыд	0,315731	0,772299
Социальная активность	0,633103	0,654725
Депрессия	0,286163	0,809316

Примечание: полужирным выделены шкалы опросника с сильной корреляционной связью, которые относятся к двум факторам

Таблица 8. Динамика клинических и лабораторных показателей за 12 месяцев на фоне лечения ($n=172$)

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	p
ЧБС 68, $M \pm SD$	10,5 \pm 10,1	6,68 \pm 5,77	<0,0001
ЧПС 66, $M \pm SD$	8,31 \pm 7,4	4,62 \pm 3,17	<0,0001
Энтезиты, n (%)	73 (41,7)	26 (14,9)	0,001
Дактилиты, n (%)	71 (41,1)	50 (28,9)	0,01
DAPSA, $M \pm SD$	28 \pm 22,2	15 \pm 14,1	<0,0001
BSA>3, n (%)	63 (36,6)	56 (32,5)	0,43
СРБ, $M \pm SD$	20,2 \pm 14,9	13,6 \pm 8,06	0,0002
СОЭ (мм/ч), $M \pm SD$	21,4 \pm 20,3	14,2 \pm 14	0,0001
BASDAI, $M \pm SD$	3,93 \pm 2,56	2,49 \pm 1,93	<0,0001
Боль по ВАШ (мм), $M \pm SD$	40,1 \pm 25,1	24,7 \pm 20,0	<0,0001
ОЗП по ВАШ (мм), $M \pm SD$	43,4 \pm 27,1	27,6 \pm 19,5	<0,0001
EQ-5D, $M \pm SD$	0,68 \pm 0,21	0,72 \pm 0,18	0,05

Примечание: ЧБС 68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС 66 – число припухших суставов из 66; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; BSA – Body Surface Area; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОЗП – оценка здоровья пациентом; EQ-5D – EuroQoL-5D

во время плановых повторных консультаций больных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в ходе которых оценивалась динамика выявленных изменений на фоне проводимой терапии. Характеристика больных представлена в таблице 8. На фоне лечения отмечено статистически значимое улучшение как клинической, так и лабораторной симптоматики.

Для определения чувствительности PsAID-12 изучалась динамика его счета в трех группах больных: в I группу включены 50 пациентов, у которых была достигнута минимальная активность заболевания; во II группу – 43 больных с ремиссией или низкой активностью ПсА; в III группу – 79 пациентов, у которых лечение было неэффективно. В каждой группе оценивалась динамика КЖСЗ на фоне терапии за 12 месяцев. В I и II группах было выявлено статистически значимое улучшение по всем шкалам опросников,

в III группе на фоне терапии не было статистически значимых изменений по шкалам «Боль» ($p=0,37$), «Утомляемость» ($p=0,15$), «Проблемы с кожей» ($p=0,23$), «Работа/досуг» ($p=0,056$), «Физическая работоспособность» ($p=0,44$). Таким образом, опросник PsAID-12 адекватно отражает динамику активности ПсА на фоне лечения, что доказывает его хорошую чувствительность.

Обсуждение

В настоящий момент опросник PsAID-12 прошел языковую адаптацию и используется в 16 странах (Австрия, Бельгия, Эстония, Германия, Франция, Венгрия, Ирландия, Италия, Норвегия, Румыния, Испания, Турция, Великобритания, Австралия, Мексика, Бразилия). Наиболее полноценная валидация была осуществлена в пяти из них. В нашем исследовании мы оценивали не только общий счет по PsAID-12, как в большинстве других работ, но и каждую шкалу в отдельности, что позволяет более полноценно оценить психометрические свойства опросника. В исследовании L. Gossec и соавт. [5] использовались данные 13 стран, однако результаты опубликованы только по оценке надежности и чувствительности PsAID-12.

Надежность опросника во всех исследованиях оценивалась методом тест-ретест и с помощью подсчета коэффициента α Кронбаха. Его значение в настоящей работе (0,8–0,9) было сопоставимо с данными других исследований. Наиболее низкое значение данного коэффициента было отмечено в бразильской когорте пациентов с ПсА – 0,7 [10]. При оценке критериальной валидности мы использовали общий опросник EQ-5D, который показал свою тесную корреляционную связь со всеми шкалами PsAID-12. Хорошая критериальная валидность PsAID-12 была продемонстрирована при использовании EQ-5D в австралийской когорте, а также в мексиканской и бразильской когорте, в которых применялся общий опросник SF-36 [10, 11]. При оценке с «внешними критериями» наиболее тесная корреляция PsAID-12 отмечается с индексом BASDAI, что также было продемонстрировано в австралийской когорте пациентов с ПсА [12]. Оценка конструктивной валидности методом «известных групп»

Таблица 9. Оценка чувствительности опросника PsAID-12, $M \pm SD$

Шкалы PsAID-12	I группа			II группа			III группа		
	Минимальная активность заболевания ($n=50$)		p	Ремиссия/низкая активность ($n=43$)		p	Нет ответа на терапию ($n=79$)		p
	исходно	через 12 мес.		исходно	через 12 мес.		исходно	через 12 мес.	
Боль	10,0 \pm 8,81	4,47 \pm 3,90	0,0001	12,40 \pm 10,70	5,86 \pm 6,80	0,0001	10,50 \pm 4,41	9,77 \pm 6,49	0,37
Утомляемость	6,43 \pm 5,20	3,64 \pm 3,09	0,003	5,80 \pm 4,50	2,69 \pm 3,30	0,002	8,93 \pm 5,62	7,77 \pm 4,64	0,15
Проблемы с кожей	5,64 \pm 5,90	3,09 \pm 3,37	0,003	8,30 \pm 7,20	3,62 \pm 3,40	0,0008	7,51 \pm 5,40	6,5 \pm 5,19	0,23
Работа/досуг	5,05 \pm 5,60	2,39 \pm 3,73	0,007	4,00 \pm 3,08	1,74 \pm 1,40	0,0002	7,51 \pm 5,40	5,92 \pm 4,6	0,056
Физическая работоспособность	6,19 \pm 6,17	2,15 \pm 3,12	0,00009	7,06 \pm 6,02	3,39 \pm 3,11	0,00008	8,30 \pm 5,63	7,68 \pm 4,58	0,44
Дискомфорт	5,60 \pm 5,55	2,35 \pm 3,59	0,0007	3,48 \pm 4,00	2,04 \pm 2,01	0,0006	9,16 \pm 5,17	6,30 \pm 4,61	0,0003
Нарушение сна	5,56 \pm 6,04	1,84 \pm 3,81	0,0005	7,93 \pm 7,3	3,04 \pm 2,95	0,0002	8,63 \pm 5,26	4,31 \pm 3,66	0,0001
Устойчивость	2,39 \pm 2,75	0,84 \pm 1,25	0,0002	3,81 \pm 4,10	1,53 \pm 2,20	0,001	6,36 \pm 5,45	2,70 \pm 2,12	0,0001
Нервозность/страх	2,37 \pm 2,69	1,13 \pm 1,76	0,014	8,04 \pm 6,96	3,20 \pm 3,30	0,0001	3,88 \pm 2,75	2,70 \pm 2,18	0,003
Чувство неловкости/стыд	1,21 \pm 1,71	0,86 \pm 1,78	0,01	3,90 \pm 3,26	1,20 \pm 1,83	0,0006	4,21 \pm 3,27	2,70 \pm 2,84	0,002
Социальная активность	2,31 \pm 3,10	0,58 \pm 1,52	0,0003	9,10 \pm 8,38	2,79 \pm 2,90	0,0008	3,56 \pm 3,08	2,49 \pm 2,36	0,01
Депрессия	1,43 \pm 2,06	0,47 \pm 1,13	0,009	4,41 \pm 4,10	1,46 \pm 1,60	0,002	3,68 \pm 2,90	2,10 \pm 2,23	0,0001

с помощью индекса DAPSA была проведена только в нашем исследовании. В основном для оценки конструктивной валидности использовался факторный анализ. Наши результаты были сопоставимы со всеми упомянутыми выше исследованиями и продемонстрировали двухфакторную структуру: физическое и эмоциональное здоровье. При оценке чувствительности PsAID-12 в нашей работе анализировались результаты лечения через 12 месяцев. В австралийской когорте оценка выполнялась через 3 месяца и также продемонстрировала хорошую чувствительность опросника. L. Gossec и соавт. [5] определяли чувствительность у 105 пациентов, и только у 88 из них была выявлена динамика, однако временной промежуток авторами не указан. В остальных исследованиях оценка чувствительности PsAID-12 не проводилась.

Таким образом, русскоязычная версия опросника PsAID-12 обладает хорошими психометрическими свойствами. Наряду с клиническими и лабораторными показателями активности заболевания, она способна отражать изменения состояния здоровья пациента за определенное время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y
2. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
3. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):673-680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242
4. Orbai AM, Ogdie A. Patient-reported outcomes in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):265-283. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.002
5. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scivo R, et al.; EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: Elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1012-1019. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205207
6. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1147-1157. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219014
7. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(3):69-76. [Amirdjanova VN, Erdes SF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Nauchno-Practicheskaya Reumatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69-76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691
8. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al.; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x
9. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.:ОЛМА Медиа Групп;2007. [Novik AA, Ionova TI. Guide to the study of life quality in medicine. Moscow:OLMA Media Grupp;2007 (In Russ.)].
10. da Cruz Ribeiro E Souza E, da Silva Carneiro SC, Yazbek MA, de Cássia Menin R, Campanholo CB, Carneiro JN, et al. Validation and clinical interpretability of PsAID – psoriatic arthritis impact of disease. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):49. doi: 10.1186/s42358-020-00149-1
11. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Farah S, Gutierrez M. The psoriatic arthritis impact of disease 12-item questionnaire: Equivalence, reliability, validity, and feasibility of the touch-screen administration versus the paper-and-pencil version. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:631-642. doi: 10.2147/TCRM.S101619
12. Holland R, Tillett W, Korendowych E, Cavill C, Waldron N, Brooke M, et al. Validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) Questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):343-347. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211996

Воробьева Л.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>

Логинава Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Тремаскина П.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

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

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных» (№ темы 1021051503111-9), утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹

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

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

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

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

Поступила 27.01.2022
Принята 03.03.2022

Имуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) на основе ведущих механизмов патогенеза условно классифицируются на аутоиммунные, аутовоспалительные и ИВРЗ «смешанного генеза» («mixed pattern»). В спектре цитокинов, принимающих участие в развитии иммунопатологического процесса при ИВРЗ, обсуждается роль «провоспалительного» цитокина интерлейкина (ИЛ) 18 — члена семейства ИЛ-1, играющего важную роль в регуляции Т-хелпер (Th) 1-, Th2- и Th17-типов иммунного ответа, индуцирующего синтез интерферона (ИФН) γ , других провоспалительных цитокинов и хемокинов. Обсуждается значение определения концентрации ИЛ-18 при ИВРЗ для улучшения диагностики, выделения субтипов заболеваний, прогнозирования эффективности фармакотерапии. ИЛ-18 представляет собой перспективную «мишень» для антицитокиновой терапии, в первую очередь у пациентов с высокой активностью воспаления, связанного с гиперактивацией врожденного иммунитета.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин 18, COVID-19
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):195–204.

INTERLEUKIN 18 IN IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES AND COVID-19

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

Immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs), based on the leading mechanisms of pathogenesis, are conditionally classified into autoimmune, autoinflammatory, and «mixed pattern». In the spectrum of cytokines involved in the development of the immunopathological process in IMRDs, the “pro-inflammatory” cytokine interleukin (IL) 18, a member of the IL-1 family, plays an important role in the regulation of T-helper (Th) 1-, Th2- and Th17- types of immune response that induces the synthesis of interferon (IFN) γ , other pro-inflammatory cytokines and chemokines. The possibility of determining the concentration of IL-18 in IMRDs is discussed to improve diagnosis, identify subtypes of diseases, and predict the effectiveness of pharmacotherapy. IL-18 is a promising target for anticytokine therapy, primarily in patients with high activity of inflammation associated with hyperactivation of innate immunity.

Key words: Immune-mediated rheumatic diseases, interleukin 18, COVID-19

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):195–204 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-195-204

Введение

Имуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), которые на основе ведущих механизмов патогенеза условно классифицируются как аутоиммунные, аутовоспалительные и ИВРЗ смешанного генеза (mixed pattern), характеризуются хроническим, прогрессирующим течением, часто поражают лиц молодого и среднего возраста [1, 2]. В спектре цитокинов, принимающих участие в развитии иммунопатологического процесса при ИВРЗ, важное значение придается цитокинам семейства интерлейкина (ИЛ) 1, которое включает 11 молекул — ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1Ra), ИЛ-18, ИЛ-33, четыре изоформы ИЛ-36 (ИЛ-36 α , ИЛ-36 β , ИЛ-36 γ , ИЛ-36Pa), ИЛ-37 и ИЛ-38; они обладают как провоспалительными, так и иммунорегуляторными и противовоспалительными дистальными эффектами [3]. В то время как значению ИЛ-1 в иммунопатогенезе ИВРЗ и возможностям его ингибиции для лечения этих заболеваний посвящено очень большое число фундаментальных и клинических исследований [3–7], изучение роли ИЛ-18 как медиатора

и биомаркера иммунного воспаления и «мишени» для антицитокиновой «таргетной» терапии только начинается [8–11].

Метод

При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 1.03.2022. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями в PubMed («Immune-Mediated Diseases» или «Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases») и («Cytokines» или «Interleukin» или «Interleukin 18»). Всего было идентифицировано 7633 статьи, среди которых 256 статей были посвящены изучению интерлейкина 18 при ИВРЗ.

Общая характеристика ИЛ-18

ИЛ-18 — провоспалительный цитокин, первоначально обозначенный как IGIF (interferon-gamma inducing factor, фактор, индуцирующий продукцию интерферона). При генетическом картировании было

установлено, что ген ИЛ-18 локализуется на хромосоме 11, вне кластера семейства генов ИЛ-1, однако его β -складчатая структура, механизмы образования и эффекты сходны с таковыми у ИЛ-1. ИЛ-18 конституционально экспрессируется в различных клетках, включая моноциты/макрофаги, дендритные клетки (ДК) и эпителиальные клетки. Индукция транскрипции матриксной РНК ИЛ-18 опосредуется разнообразными патогенными стимулами, провоспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-1 α/β , интерферон (ИФН) γ , самим ИЛ-18 за счет механизмов обратной связи и стрессорных воздействий (окислительный и гиперосмотический стрессы, аллергены и химические агенты). ИЛ-18 (как и ИЛ-1) присутствует в клетках в неактивной форме (про-ИЛ-18), а для образования его биологически активной формы требуется протеолитическая конверсия (рис. 1). В расщеплении про-ИЛ-18, происходящем в области N-терминального про-домена, участвует цистеиновая протеаза – каспаза 1, присутствующая в инфламмосоме NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) [6]. ИЛ-18 (как и ИЛ-1 β) высвобождается во внеклеточное пространство через поры, формирующиеся при олигомеризации белка гасдермина D, который также расщепляется каспазой 1. В купферовских клетках печени и макрофагах идентифицированы молекулы, участвующие в образовании биологически активного ИЛ-18 (каспаза 8, сериновые протеазы, гранзим В, протеиназа 3), значение которых в генерации активной формы ИЛ-18 изучено недостаточно. Рецептор (R, receptor) ИЛ-18 состоит из двух цепей: ИЛ-18R α (связывающая цепь) и ИЛ-18R β

(сигнальная цепь), которые имеют общий цитоплазматический домен. Взаимодействие ИЛ-18 с ИЛ-18R α приводит к образованию высокоаффинного гетеродимера, который после связывания с ИЛ-18R β индуцирует активацию внутриклеточной сигнализации. ИЛ-18R α экспрессируется на мембране большинства клеток организма, в то время как ИЛ-18R β – в основном на мембране ИФН- γ синтезирующих клетках – Т-клетках, ДК и естественных киллерных (ЕК) клетках. Цитоплазматические TIR (toll-interleukin-1 receptor) домены комплекса ИЛ-18R, связываясь с цитозольным адаптерным белком MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88), активируют сигнальный каскад, включающий IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinases), TRAF6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6) и NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), важнейший фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [12].

Функциональная активность ИЛ-18 регулируется ИЛ-18-связывающим белком (ИЛ-18СБ), который, обладая высоким сродством к ИЛ-18, подавляет ИЛ-18-зависимые клеточные эффекты. В норме концентрация ИЛ-18СБ более чем в 20 раз превосходит ИЛ-18 [10]. Нарушение баланса между ИЛ-18 и ИЛ-18СБ, развивающееся при гиперпродукции ИЛ-18, ведет к ИЛ-18-опосредованной «дисрегуляции» иммунного ответа и прогрессированию воспаления. При этом ИФН- γ стимулирует синтез ИЛ-18СБ, запуская механизмы обратной связи, направленные на поддержание баланса

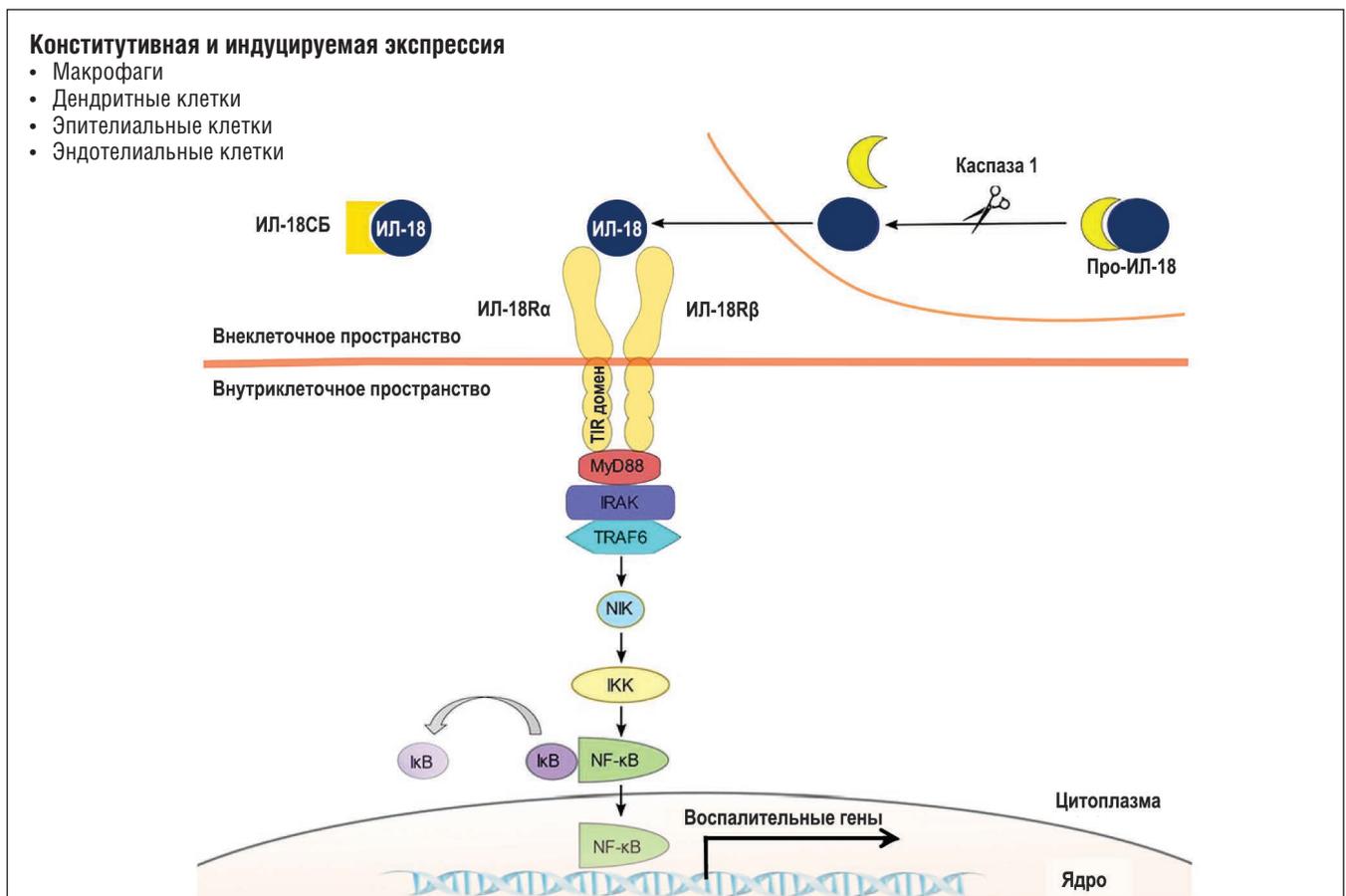


Рис. 1. Механизмы сигнализации ИЛ-18

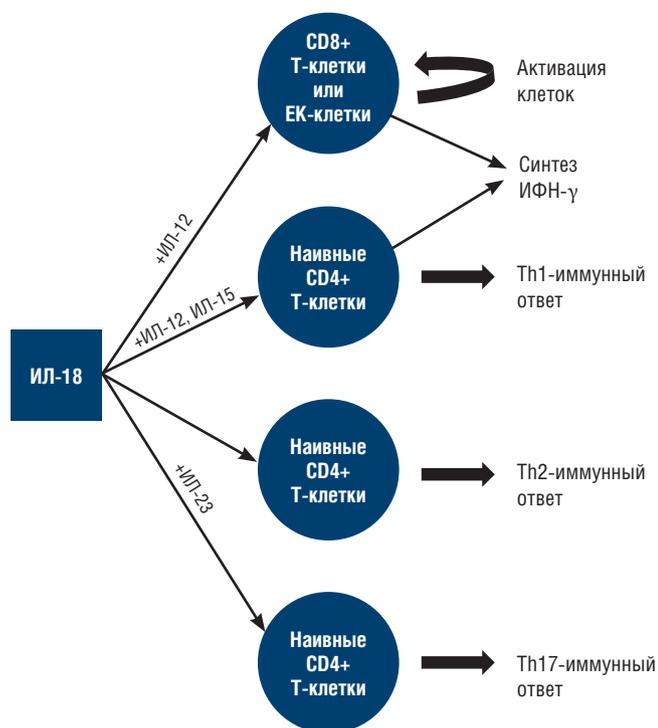


Рис 2. Иммунорегуляторные характеристики ИЛ-18

ИЛ-18/ИЛ-18СВ. Другой регулятор ИЛ-18 – антивоспалительный цитокин ИЛ-37, – связываясь с ИЛ-18R α , блокирует сигнализацию, опосредованную ИЛ-18, и индуцирует антивоспалительный сигнал.

ИЛ-18 – плеотропный цитокин, участвующий в регуляции Т-хелпер (Th) 1-, Th2- и Th17-типов иммунного ответа (рис. 2). ИЛ-18, действуя синергично с ИЛ-12, индуцирует синтез ИФН- γ различными типами клеток, включая наивные Т-клетки, ЕК Т-клетки, ДК, макрофаги и В-клетки, экспрессирующие ИЛ-18R. Наивные Th-клетки, стимулированные антигеном (АГ)

и ИЛ-12 или ИЛ-4, дифференцируются соответственно в Th1- или Th2-клетки, экспрессирующие ИЛ-33/ST2 (рецептор ИЛ-33) соответственно. В отсутствии ИЛ-12 или ИЛ-15 ИЛ-18 стимулирует образование Th2-клеток, продуцирующих ИЛ-13 и ИЛ-4. Таким образом, экспрессия ИЛ-18R и ИЛ-33/ST2 может быть клеточным маркером дифференцировки Th1- и Th2-клеток соответственно [13]. В присутствии ИЛ-23 ИЛ-18 стимулирует пролиферацию Th17-лимфоцитов и синтез ИЛ-17 γ δ Т-лимфоцитами, экспрессирующими ИЛ-18R α . Помимо индукции синтеза ИФН- γ и других «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α), ИЛ-18 стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) на миелоидных клетках и синовиальных фибробластах, образование оксида азота, хемокинов (в первую очередь СХС-семейства) и ангиогенных факторов. Поскольку у мышей (knockout), лишенных гена ИЛ-18, развивается гиперфагия и резистентность к инсулину, ИЛ-18 может быть вовлечен в процессы регуляции метаболизма [11].

Данные, полученные на моделях лабораторных животных и в процессе клинических исследований, свидетельствуют о том, что ИЛ-18 может принимать участие в патогенезе широкого круга заболеваний человека, включая ИВРЗ, воспалительные заболевания кишечника, системные васкулиты, псориаз, болезни легких, почек, центральной нервной системы, злокачественные новообразования [11, 14–19].

Клиническое значение ИЛ-18

В настоящее время ведется поиск новых лабораторных биомаркеров, позволяющих улучшить диагностику ИВРЗ, прогнозирование исходов и персонализацию терапии [20], в качестве одного из которых рассматривается динамика концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови (табл. 1). Примечательно, что если ИЛ-1 β присутствует в сыворотке крови в минимальных количествах (пикограммы/мл), то концентрация ИЛ-18 достигает 10–20 нг/мл, что улучшает аналитические характеристики методов его определения.

Таблица 1. Клиническое значение определения ИЛ-18 при ИВРЗ и COVID-19

Авторы	Характеристика	Основные результаты
<i>Болезнь Стилла и COVID-19</i>		
Yasin S. и соавт. [21]	ЮИА (n=40)	Увеличение концентрации ИЛ-18 коррелирует с активностью ЮИА, уровнем ферритина, S100A8/A9 (кальпротектин), S100A12 (кальгранулин); концентрация ИЛ-18 >6368 пг/мл ассоциируется с воспалительной активностью с чувствительностью 76,2%.
Кода Т. и соавт. [22]	БСВ (n=70) Сепсис (n=22)	Уровень FGF-2 >36 пг/мл и уровень ИЛ-18 >543 пг/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 72,2% позволяют дифференцировать БСВ от сепсиса
Inoue N. и соавт. [23]	БСВ (n=33) ЮИА (n=77)	При соотношении ИЛ-18/ИЛ-6 <5000 у пациентов преобладало поражение суставов, а при соотношении >5000 – системные проявления болезни.
Hinze T. и соавт. [24]	ЮИА (n=54)	Оценка соотношения ИЛ-18/CXCL9 и ИФН γ /CXCL9 позволяет прогнозировать эффективность терапии МАТ к ИЛ-1 β (канакинумаб).
Satış H. и соавт. [25]	COVID-19 (n=58)	Базальный уровень ИЛ-18 >576 пг/мл является прогностическим фактором тяжелого течения COVID-19 (AUC=0,90; чувствительность 78%; специфичность 77%).
Kerget B. и соавт. [26]	COVID-19 (n=100)	Увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциируется с развитием САМ, ОРДС (p<0,01) и риском летальности (p<0,001).
Chen P.K. и соавт. [27]	БСВ (n=23) COVID-19 (n=55)	Более высокий уровень ИЛ-18 и ферритина при БСВ по сравнению с тяжелой формой COVID-19. Уровень ИЛ-18 >190,5 пг/мл с чувствительностью 91,3%, специфичностью 95,8% позволял дифференцировать пациентов с БСВ от пациентов с тяжелым COVID-19.
<i>Системная красная волчанка</i>		
Mende R. и соавт. [28]	СКВ (n=184)	Более высокий уровень ИЛ-18 в сыворотке крови и пораженной коже у пациентов с СКВ по сравнению с контролем.

Авторы	Характеристика	Основные результаты
Umare V. и соавт. [29] Jafari-Nakhjavani M.R. и соавт. [30] Hirooka Y. и соавт. [31]	СКВ	Корреляция между концентрацией ИЛ-18, тяжестью СКВ и риском развития волчаночного нефрита; более высокий уровень ИЛ-18 у пациентов с IV классом ВН по сравнению с III и V классами ВН.
Ruchakorn N. и соавт. [32]	СКВ (n=124)	Корреляция между увеличением концентрации ИЛ-18 (и ИЛ-6) и индексом SLEDAI-2K; связь с активностью заболевания (AUC=0,801).
Xiang M. и соавт. [33]	СКВ (n=1968; метаанализ)	Увеличение концентрации ИЛ-18 у пациентов с СКВ, коррелирующее с индексом SLEDAI-2K.
<i>Ревматоидный артрит</i>		
Matsuo T. и соавт. [34]	РА (n=312)	Увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциируется с развитием РА-ИЗЛ.

Примечание: COVID-19 – COroNaVirus Disease 2019; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ИЛ – интерлейкин; БСВ – болезнь Стилла взрослых; FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); CXCL – C-X-C Motif Chemokine Ligand; МАТ – моноклональные антитела; АUC – площадь под кривой (area under curve); САМ – синдром активации макрофагов; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; РА – ревматоидный артрит; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

Болезнь Стилла, гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и COVID-19

Болезнь Стилла у детей – системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [35–37], в основе развития которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических, внешнесредовых факторов и иммунных нарушений [37]. Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – тяжелый, потенциально летальный гипервоспалительный синдром, характеризующийся персистирующей активацией цитотоксических Т-клеток, ЕК-клеток и макрофагов [38], в рамках которого выделяют первичный ГЛГ, вторичный ГЛГ и синдром активации макрофагов (САМ) [39, 40]. Развитие САМ характерно для системного ЮИА и БСВ, при которых у 10% пациентов наблюдается фулминантное течение, а в целом признаки этой патологии имеют место у 30% пациентов. COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), этиологически связанная с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), рассматривается как «модель» вирус-индуцированной «дисрегуляции» врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к развитию гипервоспалительного синдрома («цитокиновый шторм») [41, 42], имеющего черты как ГЛГ, так и САМ [43]. Активация инфламмасом (NLRP3, AIM2, NLRC4) играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [44], ее биомаркеры коррелируют с тяжестью COVID-19 [45], а N-белок SARS-CoV-2 индуцирует активацию NLRP3-инфламмасы и гипервоспаления [46]. При COVID-19 наблюдается увеличение концентрации «провоспалительных» цитокинов, особенно характерное для тяжелой и критической форм этой патологии [47].

У пациентов с ЮИА отмечается увеличение концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови, коррелирующее с активностью заболевания (лихорадка, артрит и увеличение уровня острофазовых показателей), особенно у пациентов с системным ЮИА и САМ [21]. При проведении ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа установлено, что концентрация ИЛ-18 >6368 пг/мл отражает активность заболевания с чувствительностью 76,2%, коррелирует с уровнем ферритина ($p < 0,0001$), S100A8/A9 (кальпротектин) ($p = 0,002$), S100A12 (кальгранулин) ($p = 0,003$), CXCL9 ($p = 0,0002$). При сравнении клинического значения определения ИЛ-18 и других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-6, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор),

хемокинов и их лигандов (ИЛ-8, CXCL1, CXCL10, CCL2, CCL22, CCL3, CCL4 эотаксин), FGF-2 (фактор роста фибробластов, fibroblast growth factor 2) и VEGF оказалось, что уровень FGF-2 >36 пг/мл и уровень ИЛ-18 >543 пг/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 72,2% позволяют дифференцировать БСВ от сепсиса. По данным T. Shiga и соавт. [48], проанализировавшего уровни ИЛ-18, ИЛ-6 и растворимого (р) ИЛ-1R у пациентов с БСВ и ГЛГ, установлено, что концентрация ИЛ-18 >18550 пг/мл ассоциируется с БСВ с чувствительностью и специфичностью 93,5%. Оценка уровня ИЛ-18 и соотношения ИЛ-18/ИЛ-6 позволяет выделить субтипы БСВ, отличающиеся по клиническим проявлениям и эффективности терапии. N. Inoue и соавт. [23], исследовав уровни ИЛ-18, ИЛ-6, неоптерина (маркер ИФН- γ -зависимой активации клеточного иммунитета), рФНОР типа I и рФНОР типа II у пациентов с БСВ и ЮИА, выявили связь между увеличением концентрации ИЛ-6 и поражением суставов и между увеличением концентрации ИЛ-18 и развитием системных проявлений. По данным T. Hinze и соавт. [24], у пациентов с ЮИА на фоне терапии моноклональными антителами (МАТ) к ИЛ-1 β - γ (канакинумаб) уже через 15 дней наблюдается статистически значимое снижение уровня ИЛ-18, а также ИЛ-1Ra (receptor antagonist), ИЛ-6, S100A12 (кальгранулин) и CXCL10 и CXCL9. При этом пациенты, «ответившие» на лечение, имели исходно более высокие уровни ИЛ-18 и ИФН- γ и более низкое содержание CXCL9. Таким образом, оценка соотношения ИЛ-18/CXCL9 и ИФН- γ /CXCL 9 позволяет прогнозировать эффективность терапии ингибиторами ИЛ-1. Кроме того, у пациентов с БСВ обнаружено увеличение концентрации ИЛ-37 (антагонист ИЛ-18), коррелирующее с воспалительной активностью заболевания, концентрацией ИЛ-18, острофазовыми показателями воспаления и уровнем «провоспалительных» цитокинов [49].

Определение концентрации ИЛ-18 представляет особый интерес для диагностики, оценки прогноза и эффективности терапии ГЛГ. Хотя в диагностические критерии ГЛГ включено определение ферритина и рИЛ-2P, эти биомаркеры не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью [50]. Получены данные, свидетельствующие о том, что увеличение концентрации ИЛ-18 (>10000 пг/мл) характерно как для первичного, так и для вторичного ГЛГ и выражено в большей степени, чем при других заболеваниях воспалительной природы [51–57]. При этом у пациентов с системным ЮИА и БСВ особенно выраженное увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциировалось с развитием САМ [51, 58–60]. По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC, area under curve) для дифференциации

системного ЮИА с САМ от системного ЮИА без САМ составляет 0,89 [60]. В серии исследований было показано, что концентрация ИЛ-18 при ГЛГ/САМ существенно выше, чем при других иммуновоспалительных заболеваниях, включая болезнь Кавасаки [54, 61], инфекцию вирусом Эпштейна – Барр [60, 62, 63], а также при неспецифическом воспалении и у пациентов с инфекциями и злокачественными новообразованиями [53, 57]. Кроме того, увеличение концентрации ИЛ-18 выражено в большей степени при САМ, чем при первичном ГЛГ [52] и при ГЛГ, связанном с вирусом Эпштейна – Барр [54, 64]. Концентрация ИЛ-18 >24000 пг/мл позволяет дифференцировать САМ от первичного ГЛГ, а при концентрации >11600 пг/мл дифференцировать САМ, системный ЮИА и БСВ от других воспалительных заболеваний [51]. В серии исследований было показано, что при системной ЮИА нарастание концентрации ИЛ-18 в динамике коррелирует с последующим развитием САМ и показателями воспалительной активности, включая ферритин, лактатдегидрогеназа, аспаратаминотрансфераза и С-реактивный белок (СРБ) [54]. Примечательно, что, несмотря на положительную динамику других лабораторных показателей активности, у пациентов с САМ наблюдается только частичная нормализация концентрации ИЛ-18 [51]. По данным М. Shimizu и соавт. [59], стратифицировавших пациентов с системным ЮИА в зависимости от соотношений ИЛ-18/ИЛ-6 на две группы (>1000 и <1000), развитие САМ имело место у 15 из 43 пациентов первой группы и ни у одного пациента второй группы. При этом у всех пациентов с САМ концентрация ИЛ-18 была >30000 пг/мл. В целом, увеличение концентрации ИЛ-18 >47750 пг/мл обладало 87% чувствительностью и 71% специфичностью в отношении прогнозирования развития САМ. Имеются данные о том, у пациентов с активным системным ЮИА и САМ лечение МАТ к ИЛ-6Р (тоцилизумаб) приводит к снижению концентрации ИЛ-18 [58]. При этом у пациентов с системным ЮИА, осложненным САМ, базальная концентрация ИЛ-18 была статистически значимо выше, чем без САМ, независимо от активности заболевания [21, 51, 57]. По данным Н. Satış и соавт. [25], у пациентов с COVID-19 уровень ИЛ-18 коррелировал с концентрацией ИЛ-6, а базальный уровень ИЛ-18 (>576 пг/мл) оказался прогностическим маркером тяжелого течения заболевания (AUC=0,90; чувствительность 78%; специфичность 77%). В. Kerget и соавт. [26] обнаружили повышение концентрации ИЛ-18 у пациентов с COVID-19, особенно при развитии САМ и острого респираторного дистресс-синдрома, ассоциирующихся с риском летальных исходов. В других исследованиях было показано, что увеличение концентрации ИЛ-18 (пороговое значение >190,5 пг/мл) позволяет дифференцировать БСВ от COVID-19 (AUC=0,948; чувствительность 91,3%; специфичность 95,8%; $p<0,005$) [65]. При сравнительном анализе профиля цитокинов отмечено, что для САМ характерна выраженная гиперпродукция ИЛ-18, ИФН- γ и pFasL (First apoptosis signal ligand), в то время как для тяжелого/критического COVID-19 – выраженная гиперпродукция ICAM-1, ИЛ-8 и ИЛ-1Ra [66]. Эти данные могут отражать различный вклад активации оси ИЛ-18/ИФН- γ в патогенез САМ и гипервоспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. При сравнении концентрации цитокинов (ИФН- α 2, ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-18, ФНО- α), галектина 3 и -9, ферритина у пациентов с БСВ и COVID-19 было установлено, что для БСВ характерны более высокие уровни

ИЛ-18 и ферритина, чем для тяжелой формы COVID-19 [27]. По данным ROC-анализа, концентрация ИЛ-18 >190,5 пг/мл с чувствительностью 91,3% и специфичностью 95,8% позволяла дифференцировать пациентов с БСВ от пациентов с тяжелым течением COVID-19. При этом увеличение концентрации ИЛ-18 является единственным независимым биомаркером, коррелирующим с активным течением БСВ.

Системная красная волчанка

Оценка сывороточного уровня ИЛ-18 имеет большое значение при системной красной волчанке (СКВ) – аутоиммунном ревматическом заболевании, характеризующемся гиперпродукцией органонеспецифических антител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы и развитием иммуновоспалительной патологии внутренних органов [67], в основе которого лежит широкий спектр гетерогенных иммунопатогенетических механизмов [68]. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о потенциальном участии ИЛ-18 в патогенезе СКВ. По данным экспериментальных исследований, у мышей MRL/lpr, для которых характерно спонтанное развитие волчаночно-подобного синдрома, введение ИЛ-18 приводит к обострению заболевания, а на фоне лечения МАТ к ИЛ-18 наблюдается положительная динамика волчаночного процесса [69]. По данным метаанализа (1968 пациентов с СКВ и 1439 лиц группы контроля) [33] и систематического обзора [70], у пациентов с СКВ (дети и взрослые) отмечаются увеличение концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови по сравнению с контролем [28–32, 71–99], ассоциирующееся с активностью заболевания. Отмечена связь между увеличением концентрации ИЛ-18, тяжестью СКВ и риском развития волчаночного нефрита (ВН), причем уровень ИЛ-18 при ВН класса IV был выше, чем при ВН классов III и V [29–31]. По данным R. Mende и соавт. [28], уровень ИЛ-18 у пациентов с СКВ коррелировал с активностью заболевания и поражением почек, в то время как связи между концентрацией ИЛ-1 и активностью СКВ не обнаружено. Продемонстрирована более значимая ассоциация между активностью СКВ (по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)) (AUC=0,801 по данным ROC-анализа) и увеличением концентрации ИЛ-18 (а также ИЛ-6), чем стандартных лабораторных показателей активности (концентрация С3- и С4-компонентов комплемента и антитела к двуспиральной ДНК) [32]. Получены данные о связи между увеличением концентрации ИЛ-18 и развитием нейтропсихических проявлений СКВ (судороги) [99]. В нашем исследовании при изучении 162 пациентов с СКВ установлено, что концентрация ИЛ-18 коррелировала с активностью СКВ (SLEDAI-2K), но не с субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов [81].

Ревматоидный артрит

Обсуждается патогенетическое значение ИЛ-18 при ревматоидном артрите (РА) [100–102]. Например, по данным экспериментальных исследований, у мышей (knockout) ингибция сигнализации ИЛ-18/ИЛ-18Р приводит к подавлению пролиферации аутореактивных Т-клеток, снижению уровня ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α и ИФН- γ в сыворотке крови, замедлению прогрессирования эрозивного поражения суставов и синовиита [102]. Особенно большое значение имеют данные

о том, что у пациентов с РА увеличение концентрации ИЛ-18 ассоциируется с развитием интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [34]. У пациентов с РА-ИЗЛ концентрация ИЛ-18 в сыворотке статистически значимо выше, чем у пациентов с РА без ИЗЛ ($721,0 \pm 481,4$ против $436,8 \pm 438,9$ пг/мл; $p < 0,001$), а по данным ROC-анализа чувствительность и специфичность ИЛ-18 для выявления ИЗЛ при РА составила 65,3% и 76,3% соответственно ($AUC = 0,73$). Эти данные представляют особый интерес, поскольку ИЗЛ рассматривается как одно из наиболее частых (выявляется более чем у половины пациентов), и тяжелых экстраартикулярных (системных) проявлений РА, занимая второе место (после кардиоваскулярных осложнений) среди причин преждевременной летальности пациентов [103].

Терапевтические возможности ингибиции ИЛ-18

Расшифровка механизмов патогенеза ИВРЗ послужила основой для разработки широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой МАТ или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов или патологическую активацию клеток иммунной системы [104, 105]. Учитывая патогенетическое значение ИЛ-18 в иммунопатогенезе ИВРЗ и особенно тяжелых осложнений этих заболеваний, связанных с развитием гипервоспаления («цитокиновый шторм»), разработка подходов к ингибиции этого цитокина представляет особый интерес. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что введение мышам с ГЛГ, индуцированным цитомегаловирусом, рекомбинантного ИЛ-18СБ приводит к снижению синтеза ИФН- γ и интенсивности поражения внутренних органов [106]. В других исследованиях было показано, что у мышей, дефицитных по ИЛ-18СБ, наблюдается более тяжелое течение ГЛГ, а введение ингибитора ИЛ-18 позволяет контролировать прогрессирование заболевания [107]. В контролируемом исследовании (фаза II) получены данные об эффективности рекомбинантного ИЛ-18-связывающего белка человека (Tadekinig-alfa) у пациентов с активной БСВ, несмотря на лечение глюкокортикоидами, базисными противовоспалительными препаратами и ГИБП [108, 109]. Tadekinig-alfa назначали в дозах 80 мг и 160 мг, а у пациентов, не ответивших на терапию в течение 3 недель, — в дозе 320 мг (3 раза в неделю, подкожно), длительность исследования составила 12 недель. На фоне лечения через 12 недель у 7 из 13 пациентов отмечено исчезновение кожной сыпи и статистически значимое снижение

концентрации ИЛ-18, а также ферритина, ИЛ-6, нейтрофилов, S100A8/9 и S100A12, отражающих активность воспаления. У 2 пациентов, получавших лечение Tadekinig-alfa в течение нескольких месяцев, в одном случае стойкая клиническая ремиссия сохранялась в течение 2 лет после отмены терапии (пациент получал поддерживающую дозу преднизолона 5 мг/сут.), а в другом случае на фоне приема препарата поддерживалась в течение 2 лет [109]. В отдельных клинических наблюдениях было показано, что введение Tadekinig-alfa позволяет добиться улучшения у пациента с системным ЮИА и рецидивирующим САМ [110]. В настоящее время проводится многоцентровое исследование фазы Ib, посвященное оценке эффективности полнотью человеческих МАТ к ИЛ-18 (NCT04752371).

Заключение

Таким образом, в ряду широкого спектра биомаркеров, используемых для лабораторной характеристики ИВРЗ и, вероятно, COVID-19, исследование ИЛ-18 представляет особый интерес и потенциально может способствовать улучшению диагностики, характеристики субтипов заболеваний и прогнозированию эффективности терапии. ИЛ-18 представляет собой перспективную «мишень» для антицитокиновой терапии, в первую очередь у пациентов с высокой активностью воспаления, связанного с гиперактивацией врожденного иммунитета.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов.

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

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме 1021051402790-6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621
- Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-632. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
- 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:19-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166

8. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2018;281(1):138-153. doi: 10.1111/immr.12616
9. Esmailbeig M, Ghaderi A. Interleukin-18: A regulator of cancer and autoimmune diseases. *Eur Cytokine Netw.* 2017;28(4):127-140. doi: 10.1684/ecn.2018.0401
10. Harel M, Fauteux-Daniel S, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Balance between interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in auto-inflammatory diseases. *Cytokine.* 2022;150:155781. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155781
11. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):649. doi: 10.3390/ijms20030649
12. Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(9):545-558. doi: 10.1038/nri.2017.52
13. Nakanishi K. Unique action of interleukin-18 on T cells and other immune cells. *Front Immunol.* 2018;9:763. doi: 10.3389/fimmu.2018.00763
14. Plater-Zyberk C, Joosten LA, Helsen MM, Sattouet-Roche P, Siegfried C, Alouani S, et al. Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis. *J Clin Invest.* 2001;108(12):1825-1832. doi: 10.1172/JCI12097
15. Naftali T, Novick D, Gabay G, Rubinstein M, Novis B. Interleukin-18 and its binding protein in patients with inflammatory bowel disease during remission and exacerbation. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(7):504-508.
16. Formanowicz D, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Radom M, Formanowicz P. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease – systems and clinical approach. *Sci Rep.* 2015;5:18332. doi: 10.1038/srep18332
17. Niu XL, Huang Y, Gao YL, Sun YZ, Han Y, Chen HD, et al. Interleukin-18 exacerbates skin inflammation and affects microabscesses and scale formation in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(6):690-698. doi: 10.1097/CM9.000000000000140
18. Millward JM, Løbner M, Wheeler RD, Owens T. Inflammation in the central nervous system and Th17 responses are inhibited by IFN- γ -Induced IL-18 binding protein. *J Immunol.* 2010;185(4):2458-2466. doi: 10.4049/jimmunol.0902153
19. Kawayama T, Okamoto M, Imaoka H, Kato S, Young HA, Hoshino T. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases. *J Interferon Cytokine Res.* 2012;32(10):443-449. doi: 10.1089/jir.2012.0029
20. Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: How can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *BMJ.* 2015;351:h5079. doi: 10.1136/bmj.h5079
21. Yasin S, Fall N, Brown RA, Henderlight M, Canna SW, Girard-Guyonvarc'h C, et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):361-366. doi: 10.1093/rheumatology/kez282
22. Koga T, Sumiyoshi R, Furukawa K, Sato S, Migita K, Shimizu T, et al. Interleukin-18 and fibroblast growth factor 2 in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):108. doi: 10.1186/s13075-020-02200-4
23. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2016;169:8-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.011
24. Hinze T, Kessel C, Hinze CH, Seibert J, Gram H, Foell D. A dysregulated interleukin-18-interferon- γ -CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5165-5174. doi: 10.1093/rheumatology/keab113
25. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302
26. Kergel B, Kergel F, Aksakal A, Aşkın S, Sağlam L, Akgün M. Evaluation of alpha defensin, IL-1 receptor antagonist, and IL-18 levels in COVID-19 patients with macrophage activation syndrome and acute respiratory distress syndrome. *J Med Virol.* 2021;93(4):2090-2098. doi: 10.1002/jmv.26589
27. Chen PK, Lan JL, Huang PH, Hsu JL, Chang CK, Tien N, et al. Interleukin-18 is a potential biomarker to discriminate active adult-onset Still's disease from COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:719544. doi: 10.3389/fimmu.2021.719544
28. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Lin E, Chang J, et al. Analysis of serum interleukin (IL)-1 β and IL-18 in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1250. doi: 10.3389/fimmu.2018.01250
29. Umare V, Pradhan V, Nath S, Rajadhyaksha A, Ghosh K, Nadkarni AH. Impact of functional IL-18 polymorphisms on genetic predisposition and diverse clinical manifestations of the disease in Indian SLE patients. *Lupus.* 2019;28(4):545-554. doi: 10.1177/0961203319834677
30. Jafari-Nakhjavani MR, Abedi-Azar S, Nejati B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Nephropathol.* 2016;5(1):28-33. doi: 10.15171/jnp.2016.05
31. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Front Med.* 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103
32. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, Kafaksom T, Polpanumas C, Petpisit V, et al. Performance of cytokine models in predicting SLE activity. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):287. doi: 10.1186/s13075-019-2029-1
33. Xiang M, Feng Y, Wang Y, Wang J, Zhang Z, Liang J, et al. Correlation between circulating interleukin-18 level and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):4707. doi: 10.1038/s41598-021-84170-4
34. Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Kubo T, Uozumi R, Furu M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(2):87-94. doi: 10.1080/03009742.2018.1477989
35. Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, Ozen S, Ruperto N, Thompson SD, et al. Biological classification of childhood arthritis: Roadmap to a molecular nomenclature. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(5):257-269. doi: 10.1038/s41584-021-00590-6
36. 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
37. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(10):603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
38. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:27-49. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625
39. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
40. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: Recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5-17. doi: 10.1093/rheumatology/ky006
41. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
42. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301

43. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
44. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 Aug 9; 1-10. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
45. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707
46. Pan P, Shen M, Yu Z, Ge W, Chen K, Tian M, et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat Commun*. 2021;12(1):4664. doi: 10.1038/s41467-021-25015-6
47. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
48. Shiga T, Nozaki Y, Tomita D, Kishimoto K, Hirooka Y, Kinoshita K, et al. Usefulness of interleukin-18 as a diagnostic biomarker to differentiate adult-onset Still's disease with/without macrophage activation syndrome from other secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Front Immunol*. 2021;12:750114. doi: 10.3389/fimmu.2021.750114
49. Chi H, Liu D, Sun Y, Hu Q, Liu H, Cheng X, et al. Interleukin-37 is increased in adult-onset Still's disease and associated with disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):54. doi: 10.1186/s13075-018-1555-6
50. Ho C, Yao X, Tian L, Li FY, Podoltsev N, Xu ML. Marrow assessment for hemophagocytic lymphohistiocytosis demonstrates poor correlation with disease probability. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(1):62-71. doi: 10.1309/AJCPMD5TJEFOOVBW
51. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, de Jesus AA, Tariq Z, Picarsic J, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*. 2018;131(13):1442-1455. doi: 10.1182/blood-2017-12-820852
52. Gao Z, Wang Y, Wang J, Zhang J, Wang Z. Soluble ST2 and CD163 as potential biomarkers to differentiate primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019008. doi: 10.4084/MJHID.2019.008
53. Mazodier K, Marin V, Novick D, Farnarier C, Robitail S, Schleinitz N, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood*. 2005;106(10):3483-3489. doi: 10.1182/blood-2005-05-1980
54. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, Kaneda H, Wada H, Wada T, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1645-1653. doi: 10.1093/rheumatology/keq133
55. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Nomura A, Hara T. Increased IL-16 levels in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(9):567-573. doi: 10.1097/01.mph.0000134465.86671.2e
56. Honda K, Ohga S, Takada H, Nomura A, Ohshima K, Kinukawa N, et al. Neuron-specific enolase in hemophagocytic lymphohistiocytosis: A potential indicator for macrophage activation? *Int J Hematol*. 2000;72(1):55-60.
57. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, Malle L, Biancotto A, Huang Y, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1669-1682. doi: 10.1172/JCI129301
58. Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome. *Cytokine*. 2019;119:182-187. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.018
59. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2015;160(2):277-281. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.005
60. Takakura M, Shimizu M, Irabu H, Sakumura N, Inoue N, Mizuta M, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2019;208:108252. doi: 10.1016/j.clim.2019.108252
61. Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, Kaneko S, Usami M, Sakumura N, et al. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine*. 2019;119:52-56. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.001
62. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Ihara K, et al. Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: A novel marker of disease activity. *Br J Haematol*. 1999;106(1):182-189. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01504.x
63. Wada T, Muraoka M, Yokoyama T, Toma T, Kanegane H, Yachie A. Cytokine profiles in children with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):E46-E48. doi: 10.1002/pcb.24480
64. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):349-355. doi: 10.1111/cei.13026
65. Chen Y, Wang J, Liu C, Su L, Zhang D, Fan J, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med*. 2020;26(1):97. doi: 10.1186/s10020-020-00230-x
66. Kessel C, Vollenberg R, Masjosthusmann K, Hinze C, Wittkowski H, Debaugnies F, et al. Discrimination of COVID-19 from inflammation-induced cytokine storm syndromes using disease-related blood biomarkers. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1791-1799. doi: 10.1002/art.41763
67. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma S, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
68. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum
69. Bossù P, Neumann D, Del Giudice E, Ciaramella A, Gloguen I, Fantuzzi G, et al. IL-18 cDNA vaccination protects mice from spontaneous lupus-like autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):14181-14186. doi: 10.1073/pnas.2336094100
70. Lee YH, Song GG. Circulating interleukin-18 level in systemic lupus erythematosus. *J Rheum Dis*. 2020;27(2):110-115.
71. Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44(3):550-560. doi: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<550::AID-ANR103>3.0.CO;2-5
72. Amerio P, Frezzolini A, Abeni D, Teofoli P, Girardelli CR, De Pità O, et al. Increased IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus: Relations with Th-1, Th-2, pro-inflammatory cytokines and disease activity. IL-18 is a marker of disease activity but does not correlate with pro-inflammatory cytokines. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(4):535-538.
73. Robak E, Woźniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Stepień H, Robak T. Circulating angiogenesis inhibitor endostatin and positive endothelial growth regulators in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(6):348-355. doi: 10.1191/0961203302lu1990a
74. Calvani N, Richards HB, Tucci M, Pannarale G, Silvestris F. Up-regulation of IL-18 and predominance of a Th1 immune

- response is a hallmark of lupus nephritis. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(1):171-178. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02588.x
75. Park MC, Park YB, Lee SK. Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2004;23(3):225-229. doi: 10.1007/s10067-004-0867-x
 76. Tso TK, Huang WN, Huang HY, Chang CK. Relationship of plasma interleukin-18 concentrations to traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(9):1148-1153. doi: 10.1093/rheumatology/kei082
 77. Tso TK, Huang WN, Huang HY, Chang CK. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is associated with insulin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(4):207-212. doi: 10.1191/0961203306lu2284oa
 78. Lit LC, Wong CK, Li EK, Tam LS, Lam CW, Lo YM. Elevated gene expression of Th1/Th2 associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007;34(1):89-96.
 79. Xu Q, Tin SK, Sivalingam SP, Thumboo J, Koh DR, Fong KY. Interleukin-18 promoter gene polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Association with CC genotype at position -607. *Ann Acad Med Singap.* 2007;36(2):91-95.
 80. Chen DY, Hsieh CW, Chen KS, Chen YM, Lin FJ, Lan JL. Association of interleukin-18 promoter polymorphisms with WHO pathological classes and serum IL-18 levels in Chinese patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18(1):29-37. doi: 10.1177/0961203308094559
 81. Панафидина ТА, Попкова ГВ, Алекберова ЗС, Мач ЭС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов. *Терапевтический архив.* 2008;80(5):41-46. [Panafidina TA, Popkova GV, Alekberova ZS, Mach ES, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Interleukin-18 in systemic lupus erythematosus: Link with clinical symptoms and vascular atherosclerosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2008;80(5):41-46 (In Russ.)].
 82. Lee HT, Chen WS, Sun KH, Chou CT, Tsai CY. Increased spontaneous but decreased mitogen-stimulated expression and excretion of interleukin 18 by mononuclear cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(9):1910-1916. doi: 10.3899/jrheum.081197
 83. Favilli F, Anzilotti C, Martinelli L, Quattroni P, De Martino S, Pratesi F, et al. IL-18 activity in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:301-309. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04742.x
 84. Hu D, Liu X, Chen S, Bao C. Expressions of IL-18 and its binding protein in peripheral blood leukocytes and kidney tissues of lupus nephritis patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29(7):717-721. doi: 10.1007/s10067-010-1386-6
 85. Novick D, Elbirt D, Miller G, Dinarello CA, Rubinstein M, Sthoeger ZM. High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein. *J Autoimmun.* 2010;34(2):121-126. doi: 10.1016/j.jaut.2009.08.002
 86. Hermansen ML, Hummelshøj L, Lundsgaard D, Hornum L, Keller P, Fleckner J, et al. Increased serum β 2-microglobulin is associated with clinical and immunological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2012;21(10):1098-1104. doi: 10.1177/0961203312447668
 87. Migliorini P, Anzilotti C, Pratesi F, Quattroni P, Bargagna M, Dinarello CA, et al. Serum and urinary levels of IL-18 and its inhibitor IL-18BP in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21(4):264-271. doi: 10.1684/ecn.2010.0210
 88. Koening KF, Groeschl I, Pesickova SS, Tesar V, Eisenberger U, Trendelenburg M. Serum cytokine profile in patients with active lupus nephritis. *Cytokine.* 2012;60(2):410-416. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.004
 89. Liu X, Bao C, Hu D. Elevated interleukin-18 and skewed Th1:Th2 immune response in lupus nephritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):223-229. doi: 10.1007/s00296-010-1609-9
 90. Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Nakhjavani MJ, Hatef M, Mahmoudi M, Akhlaghi S. Correlation between serum concentrations of soluble Fas (CD95/Apo-1) and IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):601-606. doi: 10.1007/s00296-010-1633-9
 91. Shimizu C, Fujita T, Fuke Y, Ito K, Satomura A, Matsumoto K, et al. High circulating levels of interleukin-18 binding protein indicate the severity of glomerular involvement in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):73-79. doi: 10.1007/s10165-011-0471-2
 92. Aghdashi M, Aribi S, Salami S. Serum levels of IL-18 in Iranian females with systemic lupus erythematosus. *Med Arch.* 2013;67(4):237-240. doi: 10.5455/medarch.2013.67.237-240
 93. Hatef MR, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Nakhjavani MR, Mahmoudi M. Stronger correlation between interleukin 18 and soluble Fas in lupus nephritis compared with mild lupus. *ISRN Rheumatol.* 2013;2013:850851. doi: 10.1155/2013/850851
 94. Song L, Qiu F, Fan Y, Ding F, Liu H, Shu Q, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):111-117. doi: 10.1007/s10875-012-9791-z
 95. Sigdel KR, Duan L, Wang Y, Hu W, Wang N, Sun Q, et al. Serum cytokines Th1, Th2, and Th17 expression profiling in active lupus nephritis-IV: From a Southern Chinese Han population. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:4927530. doi: 10.1155/2016/4927530
 96. Wu CY, Yang HY, Yao TC, Liu SH, Huang JL. Serum IL-18 as biomarker in predicting long-term renal outcome among pediatric-onset systemic lupus erythematosus patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e5037. doi: 10.1097/MD.0000000000005037
 97. Petrackova A, Smrzova A, Gajdos P, Schubertova M, Schneiderova P, Kromer P, et al. Serum protein pattern associated with organ damage and lupus nephritis in systemic lupus erythematosus revealed by PEA immunoassay. *Clin Proteomics.* 2017;14:32. doi: 10.1186/s12014-017-9167-8
 98. Italiani P, Manca ML, Angelotti F, Melillo D, Pratesi F, Puxeddu I, et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):27. doi: 10.1186/s13075-018-1525-z
 99. Liang R, Zheng L, Ji T, Zheng J, Liu J, Yuan C, et al. Elevated serum free IL-18 in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients with seizure disorders. *Lupus.* 2022;31(2):187-193. doi: 10.1177/09612033211069853
 100. Volin MV, Koch AE. Interleukin-18: A mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):745-751. doi: 10.1089/jir.2011.0050
 101. Vasilev G, Manolova I, Ivanova M, Stanilov I, Miteva L, Stanilova S. The role of IL-18 in addition to Th17 cytokines in rheumatoid arthritis development and treatment in women. *Sci Rep.* 2021;11(1):15391. doi: 10.1038/s41598-021-94841-x
 102. Nozaki Y, Ri J, Sakai K, Niki K, Kinoshita K, Funachi M, et al. Inhibition of the IL-18 receptor signaling pathway ameliorates disease in a murine model of rheumatoid arthritis. *Cells.* 2019;9(1):11. doi: 10.3390/cells9010011
 103. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev.* 2022;21(5):103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056
 104. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
 105. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419

106. Chiossone L, Audonnet S, Chetaille B, Chasson L, Farnarier C, Berda-Haddad Y, et al. Protection from inflammatory organ damage in a murine model of hemophagocytic lymphohistiocytosis using treatment with IL-18 binding protein. *Front Immunol.* 2012;3:239. doi: 10.3389/fimmu.2012.00239
107. Girard-Guyonvarc'h C, Palomo J, Martin P, Rodriguez E, Troccaz S, Palmer G, et al. Unopposed IL-18 signaling leads to severe TLR9-induced macrophage activation syndrome in mice. *Blood.* 2018;131(13):1430-1441. doi: 10.1182/blood-2017-06-789552
108. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212608
109. Kiltz U, Kiefer D, Braun J, Schiffrin EJ, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Prolonged treatment with Tadekinig alfa in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214496
110. Yasin S, Solomon K, Canna SW, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C, Schiffrin E, et al. IL-18 as therapeutic target in a patient with resistant systemic juvenile idiopathic arthritis and recurrent macrophage activation syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):442-445. doi: 10.1093/rheumatology/kez284

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

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

Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему

А.А. Гаранин, Н.Л. Новичкова, П.А. Лебедев

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

Samara State Medical University 443099, Russian Federation, Samara, Chapaevskaya str., 89

Контакты: Гаранин Андрей Александрович, sameagle@yandex.ru
Contacts: Andrey Garanin, sameagle@yandex.ru

Поступила 23.09.2021
Принята 04.03.2022

В статье приводится обзор новых и перспективных препаратов для противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры — как уже зарегистрированных и применяющихся в клинической практике, так и находящихся на этапах внедрения или клинического исследования и демонстрирующих свою высокую эффективность и безопасность. Показаны современные подходы к терапии подагры, получившие свое отражение в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях. Акцент сделан на безопасности и эффективности колхицина при подагрическом артрите и его кардиопротективных свойствах у пациентов, страдающих подагрой в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Приводятся сведения об эффективности нового противовоспалительного средства для симптоматической терапии подагры — канакинумаба, по опыту применения которого наша страна занимает лидерские позиции в Европе. Эффективность и безопасность анакинры позволяет рассматривать ее как перспективную альтернативу традиционному подходу к противовоспалительной терапии подагры. Рилонцепт позволяет врачам сформировать больше потенциальных алгоритмов лечения в популяции пациентов с подагрой, трудно поддающейся традиционной терапии. Приведены исторические сведения о применении адренокортикотропного гормона в качестве противовоспалительного агента при подагре. Представлена информация о резервных, новых и перспективных уратснижающих препаратах. Фокус сделан на безопасности и эффективности фебуксостата, подтвержденных результатами последних крупных рандомизированных клинических исследований. Рассмотрены другие препараты, снижающие уровень мочевой кислоты в плазме крови: урикозурические средства (пробенецид, бензбромарон, сульфипиразон, лезинурад, веринурад, дотинурад и архалофенат), ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и топироскостат), препараты пегелированной уриказы (пеглотиказа и расбуриказы), которые можно рассматривать в будущем как препараты резерва с возможностью сочетанного применения с основными средствами для уратснижающей терапии. **Ключевые слова:** подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, колхицин, фебуксостат, уратснижающая терапия, противовоспалительная терапия

Для цитирования: Гаранин АА, Новичкова НЛ, Лебедев ПА. Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):205–213.

PROSPECTS OF ANTI-INFLAMMATORY AND URATE-LOWERING THERAPY OF GOUT: A VECTOR FROM THE PAST TO THE FUTURE

Andrey A. Garanin, Nadezhda L. Novichkova, Petr A. Lebedev

The article provides an overview of new and promising drugs aimed at anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout, both already registered and used in clinical practice, and at the stages of implementation or clinical research and demonstrating their high efficacy and safety. Modern views and approaches to the treatment of gout, reflected in foreign and domestic clinical recommendations, are shown. Emphasis is placed on the safety and efficacy of colchicine in gouty arthritis and its cardioprotective properties in comorbid patients suffering from gout in combination with cardiovascular pathology. Information is provided on the effectiveness of new anti-inflammatory drugs for symptomatic therapy of gout: kanakinumab, according to the experience of which our country occupies a leading position in Europe. The efficacy and safety of anakinra allows us to consider the drug as an effective alternative to the traditional approach to anti-inflammatory therapy of gout. Riloncept provides doctors with more potential treatment algorithms in a population of patients with gout that is difficult to treat with traditional treatment. The historical data on the use of adrenocorticotropic hormone as an anti-inflammatory agent in gout are given. Information on reserve, new and promising urate-lowering drugs is provided. The focus is on the safety and efficacy of febusostat, based on the results of recent large randomized clinical trials. Other drugs that reduce the level of uric acid in the blood plasma are considered: uricosuric agents (probenecid, benzbromarone, sulfapyrazone, lezinurad, verinurad, dotinurad and archalophenate), xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and topiroxostat), pegylated uricase preparations (pegloticase and rasburicase), which can be considered in the future as reserve drugs with the possibility of combined applications with the main means for urate-lowering therapy.

Key words: gout, uric acid, hyperuricemia, colchicine, febusostat, urate-reducing therapy, anti-inflammatory therapy
For citation: Garanin AA, Novichkova NL, Lebedev PA. Prospects of anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout: A vector from the past to the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):205–213 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-205-213

Введение

Подагра представляет собой системное тофусное заболевание, сопровождающееся отложением в тканях организма кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся

в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной факторами внешней среды или генетическими детерминантами.

Хотя подагра считается одной из наиболее часто встречаемых форм артрита, ее распространенность в Российской Федерации

(0,3% от общей популяции) следует считать недооцененной [1]. Распространенность подагры среди взрослого населения США в 2007–2008 гг. составляет 3,9% (8,3 млн человек), среди мужчин – 5,9%, среди женщин – 2,0% [2].

Лечение подагры в нашей стране проводится согласно национальным рекомендациям Ассоциации ревматологов России, которые указывают на необходимость проведения уратснижающей терапии (УСТ) всем пациентам с верифицированным диагнозом подагрического артрита [3]. В России основными уратснижающими препаратами для лечения подагры являющимися аллопуринол и фебуксостат. Последний зарегистрирован в нашей стране спустя десятки лет после появления аллопуринола – в 2016 г. При назначении УСТ рекомендовано титрование дозы до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Основными целями терапии подагры являются купирование острого приступа, предупреждение развития новых обострений заболевания и формирования отложений МУН в органах и тканях.

Известно, что применяемые на сегодняшний день уратснижающие средства нередко вызывают неблагоприятные реакции или имеют ограничения к применению [4], поэтому разработка новых, перспективных препаратов этого класса представляется весьма актуальной задачей.

Новые подходы и перспективы ведения пациентов с острым подагрическим артритом

Основополагающие принципы ведения пациентов с подагрой подробно изложены в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) 2016 г. [5].

Согласно первому принципу, каждый пациент должен быть проинформирован о патофизиологических механизмах развития заболевания и как следствие – о необходимости изменения образа жизни, вероятных осложнениях и исходе при отсутствии лечения, вариантах медикаментозной терапии, возможности предотвращения новых обострений артрита при регулярном контроле уровня МК и снижении его до целевых значений.

Второй принцип раскрывает основные рекомендации по образу жизни. Он предусматривает снижение массы тела до нормы путем контроля калорийности съеденной пищи, исключения переизбытка и отказ от приема алкогольных напитков. Умеренные физические нагрузки должны быть регулярными.

Третье положение, основанное на доказанной взаимосвязи подагры с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП), отражает необходимость скрининга для раннего выявления коморбидной патологии (ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН)), динамического контроля обменных нарушений, включая изменения углеводного обмена и дислипидемию, а также предупреждение развития сердечно-сосудистых катастроф. Особое внимание как на этапе подбора, так и во время проведения УСТ рекомендуется уделять ХБП, с контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Бессимптомная ГУ широко распространена в популяции (ее частота достигает 18–21%) [1] и связана с такими факторами риска, как АГ, гипергликемия, избыточный

вес и ожирение, гипертриглицеридемия, дислипидемия, снижение СКФ, жировая болезнь печени, большинство из которых известны как компоненты метаболического синдрома [6]. Бессимптомная ГУ относится к числу факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, и поэтому ее можно рассматривать как мишень терапевтического воздействия. Однако риск осложнений современной специфической УСТ не позволяет считать бессимптомную ГУ показанием для назначения такого лечения, и его применение может быть оправдано только при наличии артрита; к тому же убедительных данных об эффективности назначения УСТ для профилактики подагры пока нет [3]. В исследованиях с участием пациентов с бессимптомной ГУ частота развития артрита была очень низкой как при назначении УСТ, так и при использовании плацебо (соответственно <1% и 5%), на фоне УСТ не отмечалось уменьшения смертности от ССЗ и ХБП [7, 8]. В клинической практике следует избегать назначения таким пациентам диуретиков, вместо них для коррекции повышенного артериального давления можно назначать лозартан или амлодипин. При сопутствующем сахарном диабете 2-го типа уратснижающий эффект описан при назначении метформина и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) [9].

В июне 2020 г. опубликовано обновление рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) по лечению подагры, в котором учитываются результаты актуальных исследований по тактике ведения пациентов с данным заболеванием [10].

Согласно российским клиническим рекомендациям, в качестве «первой линии» лечения острого артрита рекомендовано назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин или глюкокортикоиды (ГК), что согласуется с рекомендациями ACR 2020 г. [3].

Колхицин является более эффективным средством для профилактики рецидивов, снижения их количества и уменьшения степени тяжести острых приступов подагры. Так, J. Yu и соавт. [11] проводили ретроспективное исследование 273 пациентов с подтвержденным диагнозом подагры, принимающих фебуксостат, с сопутствующей терапией колхицином или ГК внутрь. У пациентов, получавших колхицин и ГК, было меньше обострений, чем при отсутствии профилактической терапии (соответственно 0,30 и 0,96 против 2,47; $p<0,005$), меньше рецидивов в течение первых трех месяцев (соответственно 0,26 и 0,71 против 1,72; $p<0,005$), наблюдалась меньшая выраженность обострений по числовой рейтинговой шкале (соответственно 3,65 и 3,49 против 5,54; $p<0,005$). Как общее количество обострений ($p=0,003$), так и число обострений в течение первых трех месяцев ($p=0,008$) в группе колхицина было меньше, чем в группе ГК. Не было статистически значимых различий по продолжительности рецидивов между группами. Безопасность колхицина оценивалась в работе Y.-J. Oh и соавт. [12], которые показали, что совместный длительный прием колхицина и фебуксостата не увеличивает гепатотоксичность в группе пациентов с подагрой по сравнению с группой больных, принимавших только фебуксостат. При обострении артрита, согласно новым рекомендациям ACR (2020), предпочтительно назначение более низких доз колхицина, хотя доза и продолжительность лечения должны определяться тяжестью обострения.

В случае недостаточной эффективности или при наличии противопоказаний к применению противовоспалительной терапии при обострении рекомендуется использование ингибиторов *интерлейкина (ИЛ) 1* (канакинумаб, анакинра, рилонацепт), хотя и отмечается их высокая стоимость [13].

Канакинумаб является человеческим моноклональным антителом *IgG1 κ* изотипа к *ИЛ-1 β* , конкурентно ингибирует обусловленную его действием активацию генов и продукцию медиаторов воспаления — *ИЛ-6* и циклооксигеназы 2. В середине 2020 г. канакинумаб одобрен в США для лечения болезни Стилла взрослых высокой степени активности [14]. В Европе препарат также разрешен для использования в лечении таких ревматических заболеваний, как болезнь Стилла и подагрический артрит [15]. Канакинумаб при остром подагрическом артрите уменьшает боль более эффективно, чем триамцинолона ацетонид. При использовании для профилактики приступов артрита канакинумаб снижает риск их возникновения в большей степени, чем колхицин [16]. Следует подчеркнуть, что в РФ накоплен значительный опыт применения канакинумаба, являющийся наибольшим среди стран континентальной Европы, что продемонстрировано отечественными учеными в публикациях, посвященных описанию клинических случаев [17], в обзорах литературы по данной проблеме [18] и в оригинальных исследованиях [19], проведенных на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и показавших его высокую эффективность и безопасность. Назначение канакинумаба рекомендуется пациентам с острым подагрическим артритом, которые имеют абсолютные противопоказания для применения НПВП, колхицина и ГК или получали эти препараты ранее без эффекта, что нашло свое отражение в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению подагры 2018 г. [3].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности анакинры при лечении острых приступов подагры [20]. Пациенты с доказанным обострением подагры были рандомизированы (1:1) для лечения анакинрой или проведения обычной противовоспалительной терапии (колхицином, напроксеном или преднизолоном). 43 пациента получали анакинру и 45 — обычную терапию. Основным показателем эффективности было изменение интенсивности боли между исходным уровнем и средней оценкой боли на 2–4-й день по пятибалльной шкале. Анакинра не уступала по эффективности обычной терапии. Динамика интенсивности боли составляла в среднем $-0,13$ (95%-й доверительный интервал (ДИ): $-0,44$; $0,18$) и $-0,18$ (95% ДИ: $-0,44$; $0,08$) соответственно. Ни в одной из групп не наблюдалось неожиданных или тяжелых нежелательных реакций. Динамика симптомов подагры в обеих группах существенно не различалась. Таким образом, эффективность и безопасность анакинры позволяет рассматривать ее как эффективную альтернативу традиционным средствам.

Рилонацепт показал многообещающие результаты в нескольких хорошо спланированных исследованиях, подтверждающих целесообразность его использования у пациентов с подагрой, начинающих УСТ. В сочетании с существующими традиционными методами терапии этот новый препарат позволяет врачам сформировать больше потенциальных терапевтических алгоритмов

в популяции пациентов с подагрой, трудно поддающейся лечению [21].

В середине XX века была продемонстрирована высокая эффективность адренкортикотропного гормона (АКТГ) для терапии подагры, однако он не нашел широкого применения, поскольку преобладало мнение, что механизм его действия связан исключительно со стимуляцией выработки стероидов надпочечниками [22]. Позже стало очевидно, что АКТГ обладает стероиднезависимыми эффектами, и интерес к нему возродился. В ряде исследований продемонстрированы относительная безопасность АКТГ и его более высокая эффективность в сравнении с НПВП [23]. Кроме того, среднее количество дней, необходимых для достижения 100%-го разрешения симптомов подагры при использовании АКТГ, было таким же, как и у пациентов, получавших триамцинолон [24]. Ретроспективные данные подтверждают эффективность АКТГ в лечении острой подагры у пациентов с коморбидной патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни почек и артериальную гипертензию, в том числе у тех, кто был госпитализирован, причем все пациенты реагировали после введения 1–3 доз. Однако следует отметить, что целесообразность применения АКТГ при подагре сомнительна, поскольку опыт его использования при данном заболевании был получен еще до появления ГК.

Также пациентам, которые по разным причинам не могут принимать пероральные препараты, рекомендуется лечение ГК (внутримышечно, внутривенно или внутрисуставно) в сочетании с ингибиторами *ИЛ-1* или без них [21]. Схема лечения обострения подагрического артрита у конкретного пациента должна подбираться с учетом коморбидности, индивидуальной переносимости, а также лекарственных взаимодействий.

Резервные применяемые и перспективные уратснижающие препараты

Существующие в настоящий момент уратснижающие препараты могут быть объединены в три группы в зависимости от механизма действия: 1) ингибиторы ксантиноксидазы, уменьшающие секрецию МК (аллопуринол, фебуксостат и топиросостат); 2) урикозурики, увеличивающие экскрецию МК почками путем ингибирования реабсорбции (пробенецид, бензбромарон, сульфинпиразон, архалофенат, лезинурад, веринурад и дотинурад); 3) препараты уратоксидазы, расщепляющие МК до растворимого в воде аллантаина (пеглотиказа и расбуриказа).

Аллопуринол является наиболее изученным, доступным и часто назначаемым препаратом, и ему безоговорочно отдается предпочтение перед другими уратснижающими средствами для всех больных подагрой, включая пациентов с ХБП III стадии и выше. Это положение нашло отражение в большинстве клинических рекомендаций в период с 2003 по 2017 г., а также в исследовании, проведенном Q. Li и соавт. [25]. Однако использование аллопуринола в качестве препарата первой линии терапии подагры признается далеко не всеми международными и национальными рекомендациями по ведению больных подагрой, и вопрос о выборе УСТ при сниженной функции почек остается одним из наиболее спорных, что нашло свое отражение и в Национальных клинических рекомендациях по лечению подагры [26, 27].

Имеются данные, позволяющие говорить об определенных преимуществах фебуксостата. К их числу, несомненно, относится большая эффективность в достижении целевых уровней МК крови [3]. Исследование FOCUS продемонстрировало последовательное стабильное снижение концентрации МК под влиянием фебуксостата: в первый год лечения целевого уровня достигли 78% пациентов, на второй год – 76%, на третий и четвертый годы – 84 и 90% соответственно; в течение первых 2 лет снизилось потребление в противовоспалительной терапии и частота обострений. У 76,9% больных, имевших на момент включения в исследование тофусы, через 4 года констатировано их полное рассасывание [28]. В 2019 г. опубликованы результаты исследования 255 пожилых пациентов с подагрическим артритом в сочетании с ХСН, что соответствовало очень высокому сердечно-сосудистому риску [29]. Они получали фебуксостат ($n=120$) или аллопуринол ($n=135$) и были сопоставимы по большинству исходных параметров (возрасту, функциональному классу по NYHA, медикаментозной терапии и функции почек). После наблюдения в течение 5,1 года кумулятивная выживаемость по сердечно-сосудистым рискам составила 0,96 (95% ДИ: 0,93–0,99) у пациентов, получавших фебуксостат, и 0,89 (95% ДИ: 0,84–0,93) – у пациентов, получавших аллопуринол. Различия между группами, скорректированные с учетом основных факторов риска ССЗ, были статистически значимы ($p=0,04$). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что фебуксостат может более благоприятно влиять на уровень смертности от ССЗ по сравнению с аллопуринолом у пожилых пациентов с легкой и умеренной ХСН.

Детальный обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных безопасности и эффективности фебуксостата, подготовленный М.С. Елисеевым и соавт. [30], продемонстрировал несовершенство дизайна CARES, единственного на тот момент крупного исследования, посвященного сравнению этих уратснижающих стратегий. Действительно, результаты РКИ FAST [31], полученные в последующем, опровергают выводы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) и Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA, European Medicines Agency) о преимуществах аллопуринола у пациентов с ССЗ.

Определенные надежды возлагаются на новый селективный ингибитор ксантиноксидазы – топиросостат, который обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь [32]. Его фармакологически активный метаболит топиросостат *N*-глюкуроида (*F11741*) продуцируется печенью. *In vivo* топиросостат вызывает дозозависимое снижение экскреции альбумина с мочой и плазменной активности ксантиноксидазы [33]. Эти результаты были подтверждены при лечении пациентов с ГУ, имевших III стадию ХБП, у которых топиросостат в дозе 160 мг/сут. снижал уровень МК и экскрецию альбумина с мочой [34]. У пациентов с ГУ, находящихся на гемодиализе, препарат в более низкой дозе, чем аллопуринол, приводит к значительному снижению содержания МК и хорошо переносится [35]. Недавно проведенное исследование ETUDE подтвердило положительное влияние топиросостата на функцию почек у пациентов с клинически выраженной диабетической нефропатией [36]. Однако клинические данные о топиросостате пока ограничены.

Хорошо известные урикозурические препараты пробенецид, бензбромарон и сульфипиразон не зарегистрированы в РФ, хотя имеется многолетний опыт их применения, например, в США. В последние годы интерес специалистов привлекают новые, перспективные урикозурические препараты – лезинурад, веринурад, архалофенат и дотинурад, – которые активно изучаются и в настоящее время.

Пробенецид предотвращает реабсорбцию органических анионов из проксимальных канальцев почек главным образом за счет ингибирования активности белка-переносчика *URAT1* (*SLC22A12*). Не исключено, что он также может оказывать влияние на *OAT1* (*SLC22A6*), *OAT4* (*SLC22A11*) и *OAT10*. Более того, пробенецид является конкурентным ингибитором канала высвобождения аденозинтрифосфата паннексина 1, участвуя в активации инфламмосомы, которая высвобождает *ИЛ-1 β* , играющий ключевую роль в патогенезе атеросклероза [37]. Напротив, пробенецид в эффективной фармакологической концентрации 1 ммоль/л *in vitro*, по-видимому, не влияет на *GLUT9* (*SLC2A9*) [38]. Пробенецид может увеличивать снижение сывороточной концентрации МК на фоне лечения аллопуринолом, но это благоприятное взаимодействие является значимым только при СКФ > 50 мл/мин [39]. В то же время его следует использовать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин, поскольку данных о долгосрочной безопасности и эффективности препарата у таких больных пока нет. Осторожность следует проявлять и при лечении пациентов старшего возраста [40]. Большое наблюдательное исследование, включавшее 38888 пожилых больных подагрой показало, что по сравнению с аллопуринолом лечение пробенецидом сопряжено со снижением риска сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и обострение сердечной недостаточности [41]. Однако ни аллопуринол, ни пробенецид не оказывали благоприятного влияния на функцию эндотелия у людей среднего возраста с избыточным весом, не страдающих АГ [42]. Наконец, пробенецид снижает выведение почками и, как следствие, увеличивает концентрацию в плазме некоторых органических кислот, таких как антибиотики и индометацин при одновременном применении [43]. В США пробенецид и колхицин доступны в комбинации. Это сочетание может быть предложено пациентам с рецидивирующими приступами острого подагрического артрита, которые нуждаются в УСТ [44].

Бензбромарон – урикозурический препарат, который считается более эффективным, чем пробенецид. Он ингибирует транспорт МК посредством *URAT1* (*SLC22A12*) и *GLUT-9* (*SLC2A9*) *in vitro*, хотя в терапевтических дозах его действие на *GLUT-9* может быть минимальным [45]. *In vitro* он также препятствует захвату МК *OAT1* (*SLC22A6*) [46]. Метаболизм бензбромарона в печени позволяет его назначать пациентам с легкой и умеренной ХБП, поскольку при длительном применении он, по-видимому, задерживает развитие терминальной стадии почечной недостаточности гораздо эффективнее, чем аллопуринол [47]. Однако его следует избегать при СКФ < 30 мл/мин из-за риска гепатотоксичности [48]. Более того, он противопоказан пациентам с мочекаменной болезнью и болезнями крови [46]. Из-за потенциальной гепатотоксичности бензбромарон был снят с продажи в США и на некоторых европейских рынках. Однако, несмотря на это обстоятельство, его по-прежнему назначают в некоторых странах Южной Америки и Азии [49].

Сульфинпиразон является метаболитом аналога фе-нилбутазона (*G25671 Cl*), который быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и связывается главным образом с белками плазмы. Сульфинпиразон первоначально использовался как урикозурическое средство для лечения подагры в начале 50-х гг. XX века. Таким образом, ранние исследования взаимосвязи между фармакологическими свойствами и биологическими эффектами были ориентированы на его способность снижать концентрацию МК в плазме крови. Эти исследования проводились как на людях, так и на животных и продемонстрировали, что 48–54% введенного препарата выводилось в виде неизмененного сульфинпиразона, 10–13% метаболизировалось до метаболитов гидроксисульфипиразона и 28–38% конъюгировалось с *C*-глюкуроновой кислотой. Неизмененный сульфинпиразон оказался самым мощным мочегонным агентом. В середине 1960-х годов Н.А. Smythe и соавт. сообщили, что сульфинпиразон оказывает влияние на функцию тромбоцитов, являясь мощным антиагрегантом, что служит ограничением для его применения в качестве урикозурика [50]. Считается, что сульфинпиразон является обратимым ингибитором активности оксигеназы цикла тромбоцитов [51].

Интересные данные получены R. Fleischmann и соавт., которые изучали эффективность селективного ингибитора реабсорбции МК лезинурада в сочетании с фебуксостатом. Работа представляла собой многоцентровое исследование, в которое включались больные подагрой с ГУ >8 мг/дл после отмены УСТ. Фебуксостат в дозе 40 или 80 мг/сут. назначали с 1-го по 21-й день, лезинурад по 400 мг/сут. добавляли на 8–14-й день, а на 15–21-й день его дозу увеличивали до 600 мг/сут. Концентрация МК в крови и параметры фармакокинетики препаратов оценивались в конце каждой недели. На фоне монотерапии фебуксостатом в указанных дозах 67% и 56% пациентов соответственно достигли уровня МК <6 мг/дл. При назначении фебуксостата в сочетании с лезинурадом данный уровень был достигнут в 100% случаев. Комбинированная терапия не сопровождалась клинически значимыми изменениями фармакокинетики обоих препаратов, и больные ее хорошо переносили [52]. В ходе III фазы клинического исследования, объединяющего данные больных подагрой с историей непереносимости или имеющих противопоказания к назначению ингибиторов ксантиноксидазы, была обнаружена высокая частота повышения уровня креатинина в сыворотке и неблагоприятных реакций, связанных с почками, при использовании монотерапии лезинурадом в дозе 400 мг/сут. по сравнению с плацебо [53]. По этой причине лезинурад не следует применять в качестве монотерапии. Вместе с тем метаанализ, объединяющий данные пяти РКИ, подтвердил, что лезинурад имеет приемлемый профиль безопасности, при этом инфекции верхних дыхательных путей и АГ встречаются наиболее часто, а временные явления, связанные с ХПН, выявляются реже [54].

Большие надежды в отношении контроля ГУ, особенно у лиц с непереносимостью аллопуринола и/или фебуксостата или недостаточной их эффективностью, возлагаются на новое лекарственное средство — агонист активатора фактора транскрипции *PPAR-γ* архалофенат. Это урикозурический препарат, который блокирует реабсорбцию МК и подавляет воспаление, вызванное кристаллами МУН

и семейством группы белков *NALP-3*. А. Abhishek [55] было показано, что архалофенат в дозе 600 и 800 мг/сут. предотвращает атаки подагрического артрита при одновременном снижении уровня уратов в сыворотке крови на 19% и 24% соответственно. А. Steinberg и соавт. [56] показали, что комбинация архалофената в дозе 800 мг/сут. и фебуксостата в дозе 80 мг/сут. снижает уровень МК в крови в большей степени, чем монотерапия фебуксостатом. При этом достигается целевой уровень МК в крови <360 мкмоль/л. В целом архалофенат оказался безопасным, он не вызывал каких-либо серьезных неблагоприятных реакций и не изменял почечную функцию.

Интересные данные получены при исследовании препарата веринурад. Он является высокоаффинным и селективным ингибитором транспортера *URAT1*, и в настоящее время изучается возможность его использования для лечения подагры и бессимптомной ГУ. Это соединение является одним из наиболее эффективных ингибиторов *URAT1*, которые были выделены к настоящему времени. *In vivo* однократная доза веринурада 40 мг вызывала снижение сывороточного уровня МК на 62%. Многократное применение веринурада в дозе 10 мг обеспечивало снижение сывороточного уровня МК на 61%. При этом отмечались хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных неблагоприятных реакций [57]. Более того, одновременное применение аллопуринола в дозе 300 мг и веринурада в дозах 2,5–20 мг сопровождалось дозозависимым снижением концентрации МК без повышения уровня креатинина в сыворотке [58]. Эффективность и безопасность веринурада недавно оценивались в двух плацебо-контролируемых клинических испытаниях II фазы с участием пациентов с подагрой или бессимптомной ГУ. Несмотря на то, что монотерапия веринурадом привела к стойкому снижению уровня МК, возникло несколько нежелательных реакций со стороны почек. В исследование было включено 204 пациента. У 6 (2,4%) больных в группе веринурада отмечалось повышение уровня креатинина плазмы, и у 5 из них диагностировано острое почечное повреждение. Однако ни в одном из этих эпизодов указанные нарушения не приводили к необходимости применения заместительной почечной терапии. Учитывая эти данные, авторы пришли к выводу, что веринурад не может быть рекомендован в качестве монотерапии у пациентов с подагрой [59].

Новый перспективный препарат дотинурад, являющийся селективным ингибитором реабсорбции МК, был разработан в Японии в 2018 г. Он может применяться у пациентов с ГУ/подагрой, поскольку у них часто наблюдается недостаточная экскреция МК, что требует ингибирования *URAT-1* для выведения ее избытка почками. Более 300 пациентов были включены в многоцентровое открытое исследование с увеличением дозы, проведенное в 26 медицинских учреждениях для оценки долгосрочной эффективности и безопасности дотинурада. Результаты показали, что снижение уровня МК было значительным даже на раннем этапе (2 недели), и эффективность сохранялась в течение всего периода наблюдения (58 недель) [60]. При назначении дотинурада в дозе 0,5 мг уровень МК в сыворотке после 2-й недели снизился примерно на 20% и на протяжении всего периода исследования оставался низким, составляя 40–60% от исходного. При использовании поддерживающей дозы 2 мг после 10-й недели терапии

у 90% пациентов сывороточный уровень МК составлял менее 6 мг/дл. Данный эффект оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. Незначительное увеличение уровня γ -глутамилтранспептидазы наблюдалось после 34 недель применения дотинурада в дозе 2 и 4 мг. Однако такое увеличение было временным, и никаких дополнительных отклонений не наблюдалось до 58-й недели. Новое обострение подагрического артрита в период с 34-й по 58-ю неделю наблюдалось менее чем у 1% пациентов, и сывороточный уровень МК оставался ниже 6,0 мг/дл у 90% пациентов. Эти данные демонстрируют, что дотинурад может подавлять развитие подагрического артрита, снижая риск его обострений.

Согласно последней версии рекомендаций ACR (2020) по лечению подагры, у пациентов с изнуряющей, тяжелой хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых невозможно достичь целевого сывороточного уровня МК при назначении любых других доступных лекарственных средств в максимальной терапевтической дозе (включая комбинации), возможно использование пеглотиказы [10, 61, 62]. Пеглотиказа является продуктом пегилированной уриказы, синтезируемым генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и стимулирующим окисление МК в аллантоин. Этот препарат может быть рассмотрен как альтернатива аллопуринолу и фебуксостату при рефрактерности к ингибиторам ксантиноксидазы. Препарат позволил достичь целевого уровня МК у 42% больных подагрой [63], что является неплохим результатом и позволяет надеяться, что он поможет пациентам с данным заболеванием при непереносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к назначению аллопуринола и фебуксостата.

ГУ является проявлением ряда заболеваний и требует соответствующего и часто раннего лечения из-за тяжелых последствий, которые она может вызвать. Быстрое и выраженное повышение уровня МК при синдроме лизиса опухоли (TLS, tumor lysis syndrome), а также хроническая ГУ с более низкими уровнями МК, соответствующими таковым при подагре, в основном повреждают почечную ткань. Для предотвращения или лечения этих последствий предложен новый терапевтический вариант воздействия — препарат расбуриказы, являющийся рекомбинантной формой фермента уратоксидазы [64]. Этот фермент превращает гипоксантин и ксантин в аллантоин, более растворимую молекулу, легко экскретируемую почками. Ограничением использования расбуриказы остается ее стоимость, что диктует выбор данного препарата только для предотвращения TLS у пациентов с высоким риском рака и в случае аллергии или невозможности принимать аллопуринол перорально как при TLS, так и при подагре. Было проведено исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности двух вариантов экспериментального применения расбуриказы в дозе 0,2 мг/кг у пациентов с подагрой, не поддающейся лечению аллопуринолом [65]. Пять пациентов получали 6 ежемесячных инфузий расбуриказы (группа 1) и еще пять — 5 ежедневных инфузий (группа 2). В группе 1 уровень МК в сыворотке крови после 6 инфузий значительно снизился — с $612,6 \pm 162,4$ до $341,2 \pm 91,8$ мкмоль/л ($p=0,001$). Уменьшение тофусов наблюдалось у двух

пациентов. Во 2-й группе ежедневные инфузии приводили к быстрому, заметному снижению уровня МК во время лечения. Тем не менее, через 1 и 2 месяца концентрация МК была незначительно ниже, чем до лечения (соответственно $511,5 \pm 128,4$, $572,0 \pm 96,2$ и $573,6 \pm 48,2$ мкмоль/л). Ни у одного пациента группы 2 не наблюдалось уменьшения размеров тофусов. У 8 из 10 пациентов наблюдались неблагоприятные события, наиболее распространенным из которых было обострение подагры, возникавшее несмотря на профилактическое лечение колхицином. Авторы считают, что ежемесячные вливания расбуриказы, по-видимому, могут быть использованы для лечения тяжелой подагры при неэффективности других средств. Таким образом, в дополнение к аллопуринолу, гидратации и подщелачиванию мочи расбуриказа является новой альтернативой для лечения и профилактики ГУ у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Быстрое начало действия и способность снижать повышенный уровень МК являются преимуществами расбуриказы по сравнению с аллопуринолом. Это может позволить пациенту без промедления пройти курс химиотерапии.

Заключение

Подагрический артрит как одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов требует оптимизированной тактики немедикаментозной и лекарственной терапии. Существуют значительные резервы оптимизации противовоспалительной терапии путем расширенного использования колхицина вместо НПВП при атаках артрита и инициации лечения уратснижающими препаратами. Определенные надежды при лечении обострений подагры возлагаются на эффективные новые противовоспалительные средства — ингибиторы *ИЛ-1* (канакинумаб, анакинра, рилонасепт) и АКТГ. Утверждение FDA о том, что назначение фебуксостата ассоциируется с более высокими показателями смертности от ССЗ и других причин, в сравнении с аллопуринолом, противоречит результатам новейшего РКИ FAST, которые позволяют рассматривать фебуксостат как полноценный препарат для УСТ подагры, в том числе и у пациентов, имеющих сопутствующие ССЗ и ХБП. Новые уратснижающие препараты — топироксостат, архалофенат, лезинурад, веринурад, дотинурад, пеглотиказа и расбуриказа — показывают высокую эффективность, отражают направления поиска новых фармакологических мишеней и ждут клинической оценки не только как монопрепараты, но и в сочетании с основными средствами УСТ в перспективе.

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. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46(1):32-39 (In Russ)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
2. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media;2017. (In Russ.)].
3. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. [Gout. Clinical recommendations. 2018. (In Russ.)]. URL: <http://сг.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>. (Дата доступа: 20.09.2021).
4. Аронов ПВ, Бельская ГН, Никифоров ИА. Современные подходы к диагностике и лечению тревожных расстройств, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. *Медицинский совет*. 2021;(10):66-79. [Aronov PV, Belskaya GN, Nikiforov IA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of anxiety disorders associated with a new coronavirus infection. *Medical Council*. 2021;(10):66-79. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-66-79
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
6. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА, Недогода СВ, Подзолков ВИ, Ощепкова ЕВ, и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):8-21. [Chazova IE, Zhernakova JV, Kisliak OA, Nedogoda SV, Podzolkov VI, Oshchepkova EV, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;4(16):8-21. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
7. Liu P, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: A three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med*. 2015;54(17):2129-2137. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4310
8. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al.; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):798-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028
9. Паневин ТС, Елисеев МС, Шестакова МВ, Насонов ЕЛ. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):110-118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):110-118. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000633
10. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180
11. Yu J, Qiu Q, Liang L, Yang X, Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):339-344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467
12. Oh YJ, Moon KW. Combined use of febuxostat and colchicine does not increase acute hepatotoxicity in patients with gout: A retrospective study. *J Clin Med*. 2020;9(5):1488. doi: 10.3390/jcm9051488
13. Novartis. New biological therapy Ilaris approved in US to treat children and adults with CAPS, a serious life-long auto-inflammatory disease: Press release. 2009.
14. U.S. Food and Drug Administration (FDA) FDA approves first treatment for adult onset Still's disease, a severe and rare disease. 2020. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-adult-onset-stills-disease-severe-and-rare-disease> (Accessed: 20th September 2021).
15. European Medicines Agency (EMA). URL: <https://www.ema.europa.eu/en>. (Accessed: 20th September 2021).
16. Schlesinger N. Canakinumab in gout. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(9):1265-1275. doi: 10.1517/14712598.2012.705825
17. Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Опыт применения канакинумаба у пациента с подагрой и IgA-нефропатией. *Современная ревматология*. 2019;13(3):71-75. [Ilyinykh EV, Eliseev MS. Experience with canakinumab in a patient with gout and IgA nephropathy. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):71-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-71-75
18. 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 revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:41-48. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
19. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Владимиров СА, Корсакова ЮО, и др. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. *Современная ревматология*. 2016;10(1):7-14. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, Novikova DS, Vladimirov SA, Korsakova YuO, et al. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-7-14
20. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(8):1344-1352. doi: 10.1093/rheumatology/key402
21. Tran TH, Pham JT, Shafeeq H, Manigault KR, Arya V. Role of interleukin-1 inhibitors in the management of gout. *Pharmacotherapy*. 2013;33(7):744-753. doi: 10.1002/phar.1265
22. Hench PS, Slocumb CH, Polley HF, Kendal EC. Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases. *J Am Med Assoc*. 1950;144(16):1327-1335. doi: 10.1001/jama.1950.02920160001001
23. Nisar MK. Crystallising the role of adrenocorticotrophic hormone in the management of acute gout: A review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):137-145.
24. Daoussis D, Bogdanos DP, Dimitroulas T, Sakkas L, Andonopoulos AP. Adrenocorticotrophic hormone: an effective "natural" biologic therapy for acute gout? *Rheumatol Int*. 2020;40(12):1941-1947. doi: 10.1007/s00296-020-04659-5
25. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS, Chen H, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019;9(8):e026677. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677
26. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
27. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2021;15(2):50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various

- anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-56. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56
28. Schumacher Jr HR, Becker MA, Wortmann RL, Lloyd E, MacDonald PA, Joseph-Ridge N. The FOCUS trial 48-month interim analysis: Long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):S319-S320.
 29. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, Degli Esposti D, Borghi C. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019;14(6):949-956. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y
 30. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
 31. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al.; Members of the FAST Study Group. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354
 32. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):58. doi: 10.3390/medicina57010058
 33. Nakamura T, Murase T, Nampei M, Morimoto N, Ashizawa N, Iwanaga T, et al. Effects of topiroxostat and febuxostat on urinary albumin excretion and plasma xanthine oxidoreductase activity in db/db mice. *Eur J Pharmacol*. 2016;780:224-231. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.03.055
 34. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(6):876-884. doi: 10.1007/s10157-014-0935-8
 35. Nagaoka Y, Tanaka Y, Yoshimoto H, Suzuki R, Ryu K, Ueda M, et al. The effect of small dose of topiroxostat on serum uric acid in patients receiving hemodialysis. *Hemodial Int*. 2018;22(3):388-393. doi: 10.1111/hdi.12620
 36. Kato S, Ando M, Mizukoshi T, Nagata T, Katsuno T, Kosugi T, et al. Randomized control trial for the assessment of the anti-albuminuric effects of topiroxostat in hyperuricemic patients with diabetic nephropathy (the ETUDE study). *Nagoya J Med Sci*. 2016;78(2):135-142.
 37. Silverman W, Locovei S, Dahl G. Probenecid, a gout remedy, inhibits pannexin 1 channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:761-767. doi: 10.1152/ajpcell.00227.2008
 38. Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: The once and future therapy for hyperuricemia? *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:169-175. doi: 10.1097/BOR.0000000000000035
 39. Chung Y, Stocker SL, Graham GG, Day RO. Optimizing therapy with allopurinol: Factors limiting hypouricemic efficacy. *Am J Med Sci*. 2008;335(3):219-226. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31815acb10
 40. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-2246. doi: 10.1111/jgs.13702
 41. Kim SC, Neogi T, Kang EH, Liu J, Desai RJ, Zhang M, et al. Cardiovascular risks of probenecid versus allopurinol in older patients with gout. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):994-1004. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.052
 42. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Effect of uric acid-lowering agents on endothelial function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2017;69(2):243-248. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08488
 43. Marlex Pharmaceuticals, Inc. Probenecid oral tablets. 2012.
 44. Rising Pharmaceuticals, Inc. Probenecid and Colchicine tablets. 2011.
 45. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*. 2008;31(8):643-665. doi: 10.2165/00002018-200831080-00002
 46. Ichida K, Hosoyamada M, Kimura H, Takeda M, Utsunomiya Y, Hosoya T, et al. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int*. 2003;63(1):143-155. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00710.x
 47. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, Ting IW, Yeh HC, Huang HC, et al.; CMUH Kidney Research Group. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: A 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1620-1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313
 48. Zhang MY, Niu JQ, Wen XY, Jin QL. Liver failure associated with benzbromarone: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7(13):1717-1725. doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1717
 49. Robinson PC, Dalbeth N. Lesinurad for the treatment of hyperuricaemia in people with gout. *Expert Opin Pharm*. 2017;18:1875-1881. doi: 10.1080/14656566.2017.1401609
 50. Smythe HA, Ogryzlo MA, Murphy EA, Mustard JF. The effect of sulfapyrazone (anturan) on platelet economy and blood coagulation in man. *Can Med Assoc J*. 1965;92(15):818-821.
 51. Buchanan MR. Sulfapyrazone: relationship between dose, kinetics, plasma concentrations and biological effects. *Thromb Res Suppl*. 1983;4:89-92. doi: 10.1016/0049-3848(83)90363-8
 52. Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, Suster M, Shen Z, Polvent E, et al.; RDEA594-111 Study Group. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2167-2174. doi: 10.1093/rheumatology/ket487
 53. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, Fung M, Adler S, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: A 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2170-2178. doi: 10.1093/rheumatology/kex350
 54. Haber SL, Fente G, Fenton SN, Walker EP, Weaver BM, Cano AJ, et al. Lesinurad: A novel agent for management of chronic gout. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):690-696. doi: 10.1177/1060028018762103
 55. Abhishek A. Managing gout flares in the elderly: Practical considerations. *Drugs Aging*. 2017;34(12):873-880. doi: 10.1007/s40266-017-0512-4
 56. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*. 2017;44(3):374-379. doi: 10.3899/jrheum.161062
 57. Shen Z, Gillen M, Miner JN, Bucci G, Wilson DM, Hall JW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2077-2086. doi: 10.2147/DDDT.S140658
 58. Fleischmann R, Winkle P, Miner JN, Yan X, Hicks L, Valdez S, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with allopurinol in adults with gout: A phase IIa, open-label study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000584. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000584
 59. Fitz-Patrick D, Roberson K, Niwa K, Fujimura T, Mori K, Hall J, et al. Safety and efficacy of verinurad, a selective URAT1 inhibitor, for the treatment of patients with gout and/or asymptomatic hyperuricemia in the United States and Japan: Findings from two phase II trials. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):1042-1052. doi: 10.1080/14397595.2018.1538003

60. Kuriyama S, Dotinurad: A novel selective urate reabsorption inhibitor as a future therapeutic option for hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(Suppl 1):1-5. doi: 10.1007/s10157-019-01811-9
61. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология*. 2020;14(3):117-124. [Eliseev MS. Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology on the treatment of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):117-124. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124
62. 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. Recommendations of the American College of Rheumatology (2020) on the management of patients with gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
63. Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, et al.; Pegloticase Phase 2 Study Investigators. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: Results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2882-2891. doi: 10.1002/art.23810
64. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhäuser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther*. 2017;10:597-605. doi: 10.2147/OTT.S103864
65. Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: An exploratory study. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2093-2098.

Гаранин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>

Новичкова Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0077-7982>

Лебедев П.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>

Поражение респираторного тракта при болезни Шёгрена, фокус на интерстициальное заболевание легких

Б.Д. Чальцев¹, В.И. Васильев², И.О. Аветисов³, А.В. Торгашина¹, Е.В. Сокол¹, Ю.И. Хван¹, Л.П. Ананьева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ООО «РЕВМОЦЕНТР» 107140, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4
³ООО «Клинический госпиталь на Яузе» 111033, Российская Федерация, Москва, ул. Волочаевская, 15, корп. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²“REVMOTSENTR” LLC 107140, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Krasnoselskaya str., 4
³“Klinicheskiy hospital na Yauze” LLC 111033, Russian Federation, Moscow, Volochaevskaya str., 15, korpus 1

Контакты: Чальцев Богдан Дмитриевич, bodya92@inbox.ru
Contacts: Bogdan Chaltsev, bodya92@inbox.ru

Поступила 14.12.2021
Принята 04.03.2022

В статье приводится обзор литературы, посвященный современным представлениям о поражении респираторного тракта при болезни Шёгрена (БШ) с акцентом на интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ). Обсуждаются также подходы к дифференциальной диагностике, лечению и скринингу БШ-ИЗЛ.

Ключевые слова: болезнь Шёгрена, интерстициальное заболевание легких, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимфопролиферативные заболевания, ритуксимаб, нинтеданиб

Для цитирования: Чальцев БД, Васильев ВИ, Аветисов ИО, Торгашина АВ, Сокол ЕВ, Хван ЮИ, Ананьева ЛП. Поражение респираторного тракта при болезни Шёгрена, фокус на интерстициальное заболевание легких. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):214–227.

RESPIRATORY TRACT INVOLVEMENT IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME, FOCUS ON INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Bogdan D. Chaltsev¹, Vladimir I. Vasilyev², Ivan O. Avetisov¹, Anna V. Torgashina¹, Evgeniya V. Sokol¹, Yulia I. Khvan¹, Lidia P. Ananyeva¹

The article provides a literature review on the current understanding of respiratory tract damage in primary Sjögren's syndrome (pSS) with an emphasis on interstitial lung disease (ILD), as well as approaches to the differential diagnosis, treatment, and screening of pSS-ILD.

Key words: primary Sjögren's syndrome, interstitial lung disease, lymphocytic interstitial pneumonia, lymphoproliferative diseases, rituximab, nintedanib

For citation: Chaltsev DB, Vasilyev VI, Avetisov IO, Torgashina AV, Sokol EV, Khvan YuI, Ananyeva LP. Respiratory tract involvement in primary Sjögren's syndrome, focus on interstitial lung disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):214–227 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-214-227

Болезнь Шёгрена (БШ; в англоязычной литературе — первичный синдром Шёгрена) и синдром Шёгрена (СШ; в англоязычной литературе — вторичный синдром Шёгрена) являются наиболее частыми аутоиммунными заболеваниями в клинической практике врача-ревматолога после ревматоидного артрита [1]. Первичными органами-мишенями БШ/СШ являются секреторные эпителиальные железы (слюнные, слезные, потовые, железы респираторного, желудочно-кишечного и мочевого тракта), в протоках которых возникает хронический эпителиит за счет прогрессирующей лимфоцитарной инфильтрации (ЛГИ), что приводит к их секреторной недостаточности (аутоиммунная экзокринопатия) [2]. На ранних стадиях БШ преимущественно протекает с поражением экзокринных желез, однако при отсутствии лечения и/или поздней диагностике после 5–10 лет течения заболевания у 70% пациентов развиваются системные проявления, связанные с поражением опорно-двигательного аппарата, сосудистой, ретикуло-эндотелиальной, периферической и центральной нервной системы, серозных оболочек, почек, легких и т. д. [3]. На ранних этапах изучения БШ до внедрения в клиническую практику компьютерной томографии

высокого разрешения (КТВР), поражение респираторного тракта при БШ регистрировалось в 60–77% случаев [4, 5], а поражение его нижних отделов выявлялось у 13–34% пациентов [4, 6]. Следует отметить, что эти больные имели длительное течение и позднюю стадию БШ, а рентгенография позволяла диагностировать поражение легких только на продвинутых стадиях. После активного внедрения в практику КТВР легких интерстициальные изменения стали выявляться у 34–50% пациентов с БШ [7].

В патологический процесс при БШ могут вовлекаться все отделы респираторного тракта, однако наиболее часто возникает поражение дыхательных путей, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), лимфоцитарные заболевания (ЛПЗ) и солидные опухоли легких [8] (табл. 1). Данные состояния могут сочетаться у одного пациента, а также предположительно представлять собой патологический континуум, трансформируясь от поражения дыхательных путей на ранних этапах до ЛПЗ и солидных опухолей — на терминальных [8–10]. Именно поражение дыхательных путей считается наиболее распространенной патологией респираторного тракта при БШ, при которой в патологический процесс могут вовлекаться дыхательные пути

любого калибра, что приводит к сухому ринофарингиту, ксеротрахеиту, ксеробронхиту и бронхиолиту [11–14].

Таблица 1. Структура и частота поражения респираторного тракта при болезни Шёгрена

Состояния	Частота [источник]
Сухой хронический ринофарингит, ксеротрахеит, ксеробронхит	10–61% [3, 10]
Бронхиолит (фолликулярный, облитерирующий, лимфоцитарный, констриктивный)	12–43% [10, 15]
ИЗЛ (НСИП → ОИП → ЛИП → ОП)	10–79% [3, 10]
Рецидивирующие трахеобронхиты, пневмонии (инфекционные и инфарктные)	10–35% [3, 10]
Плеврит (адгезивный, выпотной)	12–34% [3]
Лимфома легких (первичная MALT-лимфома легких, первичная/трансформированная ДВККЛ легких, метастазирование MALT-лимфомы/ДВККЛ других локализаций)	2–11% [3, 10, 15]
Амилоидоз легких	1–6% [15]
Тромбоземболия легочной артерии	2% [3]
Солидные опухоли легких	1% [3]
Легочная артериальная гипертензия	<1% [3]
Саркоидоз	<1% [3]
Синдром слабости диафрагмы	<1% [8, 10]

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; ОП – организирующаяся пневмония; MALT-лимфома – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (*mucosa-associated lymphoid tissue*); ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

На основании сравнительного анализа гистологических изменений в слюнных железах и легочной ткани при БШ предполагается, что патофизиологические процессы, протекающие в этих органах, аналогичны, и ключевую роль в их возникновении и поддержании играют эпителиальные клетки [16, 17]. Косвенно это подтверждается развитием MALT-лимфом (лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, *mucosa-associated lymphoid tissue*) у пациентов с БШ не только в слюнных/слезных железах, но и в легких [18, 19], а также высокой частотой легочного метастазирования крупноклеточных лимфом у пациентов с БШ [20, 21]. Такие факторы, как выраженность ЛГИ, образование герминативных центров и появление В-клеточной клональности в слюнных железах, обнаружение парапротеинемии и смешанной моноклональной криоглобулинемии в крови, отражают лимфопролиферативный потенциал БШ, риск висцерального повреждения, в том числе легких, и трансформации в лимфому [3, 17, 22–24]. Однако факторы, провоцирующие поражение легких у пациентов с БШ, остаются не идентифицированными. Так, по данным наиболее крупных когорт, только 20% пациентов с БШ-ИЗЛ являются курильщиками [25]. Также по данным нескольких исследований предполагалась связь поражения легких при БШ с Т-лимфотропным вирусом 1-го типа (HTLV-1) – у пациентов с БШ при поражении респираторного тракта антитела к данному вирусу выявлялись статистически значимо чаще [17, 26, 27]. При этом в других исследованиях легочная инфекция HTLV-1 даже при отсутствии иммуновоспалительного ревматического

заболевания (ИВРЗ) была ассоциирована с лимфоцитарным бронхиолитом и ИЗЛ [28–30].

ИЗЛ при БШ возникает у 10–20% пациентов [25, 31, 32]. В ранних исследованиях поражение легких при БШ диагностировалось преимущественно на продвинутых и поздних стадиях [31, 33], однако в более поздних работах было продемонстрировано, что поражение легких может быть первым проявлением заболевания и предшествовать установлению диагноза БШ в 10–51% случаев [25, 31, 34–41]. Так, А. Manfredi и соавт. [34] обнаружили признаки ИЗЛ у 13 (16,8%) из 77 пациентов с впервые диагностированной БШ, а в другом проспективном исследовании, включившем 201 пациента с впервые установленным диагнозом БШ, ИЗЛ было выявлено у большинства – в 78,6% случаев [37]. Эти данные перекликаются и с результатами 10-летнего наблюдения за когортой из 412 пациентов с БШ: частота интерстициального пневмонита в подгруппе больных, получавших противоревматическую терапию, составила 50,2% против 78,7% среди не получавших таковую [3]. По-видимому, адекватная терапия может предупреждать и/или тормозить развитие ИЗЛ при БШ [3].

Данные публикаций, посвященных изучению предикторов развития ИЗЛ при БШ, противоречивы. Одни исследователи сообщают об ассоциации БШ-ИЗЛ с высокой иммунологической активностью (гипергаммаглобулинемией, наличием антител к Ro, гипокомплементемией, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), IgG, IgM, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), большей продолжительностью заболевания, тяжелыми железистыми и системными проявлениями [3, 33, 42–49]. Другие авторы ассоциации с серологическим статусом не обнаруживали, но отмечали связь ИЗЛ с наличием сухого кашля, более старшим возрастом, мужским полом, курением, потерей веса и более выраженной инфильтрацией малых слюнных желез [17, 34, 37, 50]. Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) не рекомендует оценивать серологические биомаркеры при скрининге поражения легких у пациентов с БШ [51]. По данным недавнего систематического обзора, включившего 6157 пациентов с БШ, ИЗЛ было выявлено у 13% из них и ассоциировалось с более старшим возрастом, мужским полом и повышением уровня СРБ, при этом связи с длительностью заболевания не отмечалось [52].

ИЗЛ при БШ ассоциируется с нарушением легочной функции и приводит к повышению смертности [3, 31, 32]. Клинические проявления ИЗЛ при БШ и идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) идентичны [32]. Наиболее частыми симптомами ИЗЛ при БШ являются персистирующий непродуктивный сухой кашель и экспираторная одышка, при этом считается, что крепитирующие хрипы встречаются нечасто [32, 47, 53]. Важно, что 24–38% пациентов с БШ-ИЗЛ не предъявляют респираторных жалоб [35, 46]. По данным F. Rosa и соавт. [35], более чем у половины пациентов с БШ-ИЗЛ отмечался острый и подострый характер дебюта ИЗЛ, в 23,8% случаев течение ИЗЛ было бессимптомным, и у такого же количества пациентов оно имело прогрессирующий характер.

В большинстве случаев ИЗЛ при БШ бывает двусторонним [15]. Рентгенография органов грудной клетки обладает низкой чувствительностью в отношении диагностики как БШ-ИЗЛ, так и поражения дыхательных путей

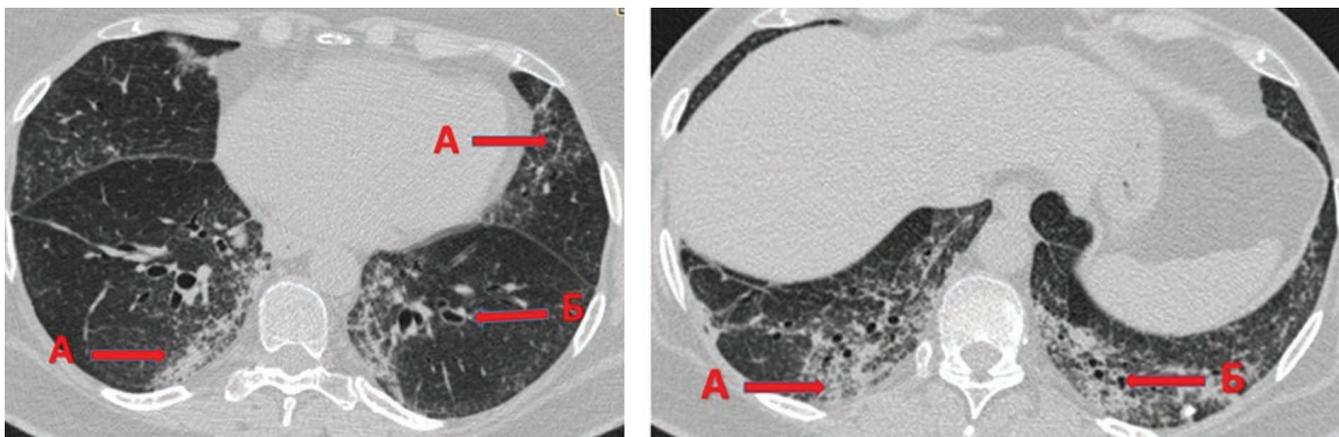


Рис. 1. Паттерн НСИП у пациентки 72 лет с БШ. В паренхиме средних и нижних отделов обоих легких отмечаются участки выраженных ретикулярных изменений (А), бронхи расширены, стенки их несколько утолщены (Б). Примечание: в дебюте БШ пациентка получала метилпреднизолон по 4 мг/сут. и хлорбутин по 2 мг/сут., который был отменен в связи с лейкопенией, затем принимала только метипред в прежней дозе. Через 1 год выявлено поражение легких. Учитывая пожилой возраст и сопутствующую патологию, от повышения дозы глюкокортикоидов и назначения цитостатиков было решено воздержаться; инициирована терапия ритуксимабом (1000 мг внутривенно дважды с интервалом в 2 недели). Собственные данные

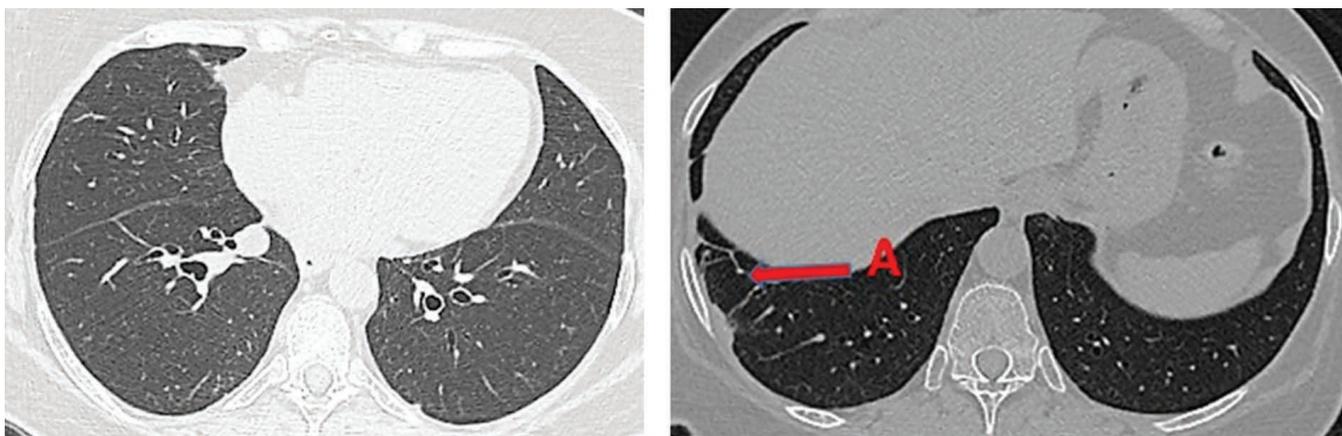


Рис. 2. Выраженная положительная динамика НСИП у пациентки 72 лет с БШ в виде регресса ретикулярных изменений. Через 3 месяца после введения ритуксимаба сохраняются единичные участки линейного фиброза (А). Собственные данные

при БШ [8], ввиду чего диагностика этих состояний базируется на данных КТВР, оценки функции внешнего дыхания (ФВД), диффузионной способности легких (ДСЛ), а также на исследовании материала, полученного с помощью бронхоальвеолярного лаважа, биопсии легочной ткани и бронхов [8, 12, 32, 34, 37, 47, 48, 54]. При БШ-ИЗЛ по данным КТВР в легких описаны различные нарушения; наиболее часто встречаются очаги «матового стекла», ретикулярные изменения, очаги консолидации, «сотое легкое», кистозная перестройка, узелки и бронхоэктазы, которые могут быть представлены в различных сочетаниях [8, 10, 11, 32, 55, 56]. По данным исследования ФВД при БШ-ИЗЛ выявляется рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений со снижением ДСЛ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при нормальном соотношении объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и ФЖЕЛ [8, 11, 33].

Рентгенологическая и морфологическая характеристики БШ-ИЗЛ крайне гетерогенны [32]. Ранее считалось, что наиболее частым паттерном ИЗЛ при БШ является лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП)

[57], однако, по данным более поздних исследований, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), и особенно ее фибротический вариант, встречается при БШ-ИЗЛ статистически значимо чаще (у 45–61% пациентов) [11, 58], чем другие варианты интерстициальных пневмонитов (рис. 1, 2). При этом прогнозировать исход при НСИП у пациентов с БШ крайне непросто, а 5-летняя выживаемость составляет 83% [11].

ЛИП встречается у 9,5–15% пациентов с БШ-ИЗЛ [58]. По данным КТВР наиболее частыми изменениями при ЛИП являются очаги «матового стекла», утолщение перибронховаскулярных перегородок, междолькового интерстиция, центрилобулярные и субплевральные узелки, которые у 68–82% пациентов трансформируются в кистозные изменения (рис. 3–5) [59–62].

Воздушные кисты, выявляемые при ЛИП, также могут встречаться при легочном амилоидозе и лимфоме, особенно при сочетании с узелковым поражением (при амилоидозе узелки часто бывают кальцинированными), лимфаденопатией, плевритом, лихорадкой, потливостью и потерей веса (рис. 6) [10, 11, 47, 63, 64].

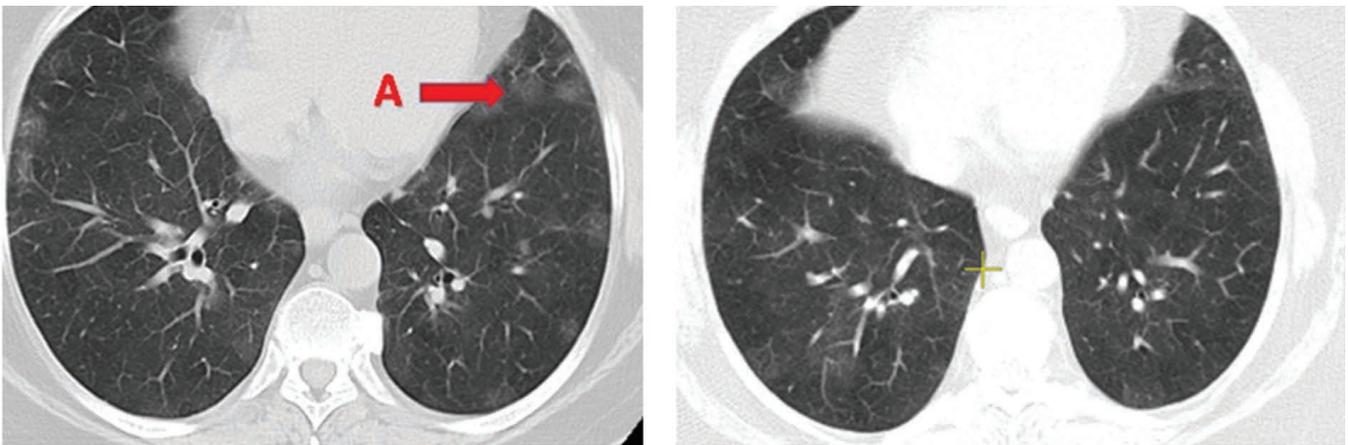


Рис. 3. Паттерн ЛИП ранней стадии при БШ. Диффузно-очаговое снижение пневматизации легочной паренхимы с образованием участков изменений по типу «матового стекла» (А), формированием мозаичного рисунка с равномерным распределением в легочной паренхиме (снимок слева). Уменьшение выраженности участков «матового стекла» через 6 месяцев на фоне терапии циклофосфамидом (снимок справа). Комментарий: диагноз ЛИП в данном случае подтвержден гистологически. Собственные данные

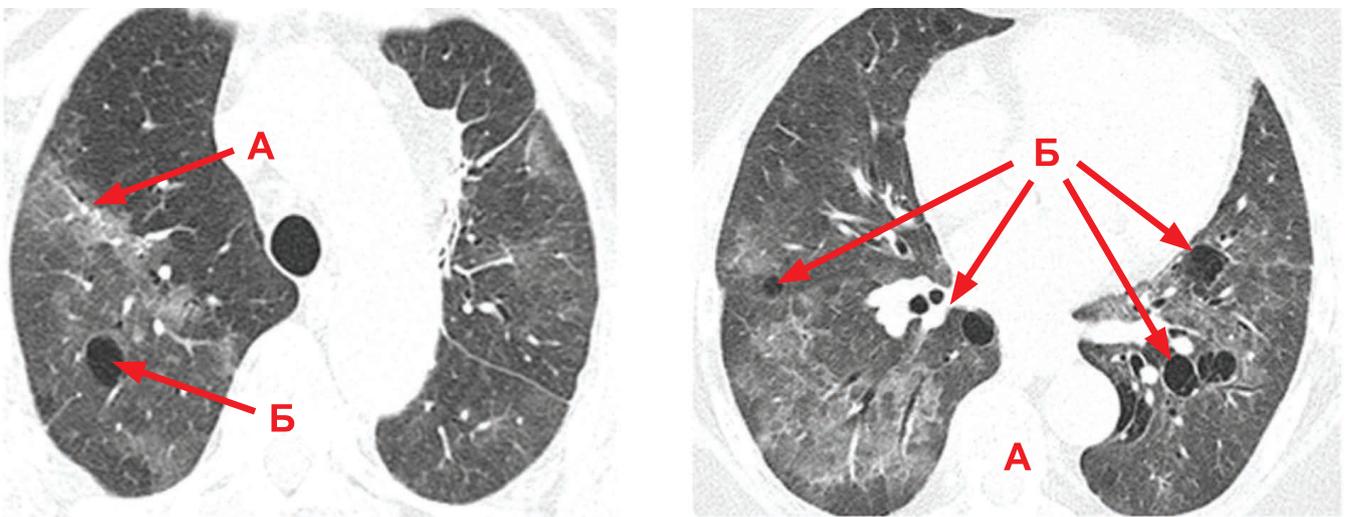


Рис. 4. Паттерн ЛИП у пациентки 67 лет с БШ. На всем протяжении легких отмечаются выраженные распространенные участки изменений по типу «матового стекла» (А), а также множественные кистозные изменения (Б). Примечание: в анамнезе у пациентки – неэффективность терапии низкими и средними дозами глюкокортикоидов и циклофосфамида, в связи с чем была инициирована терапия ритуксимабом. Собственные данные

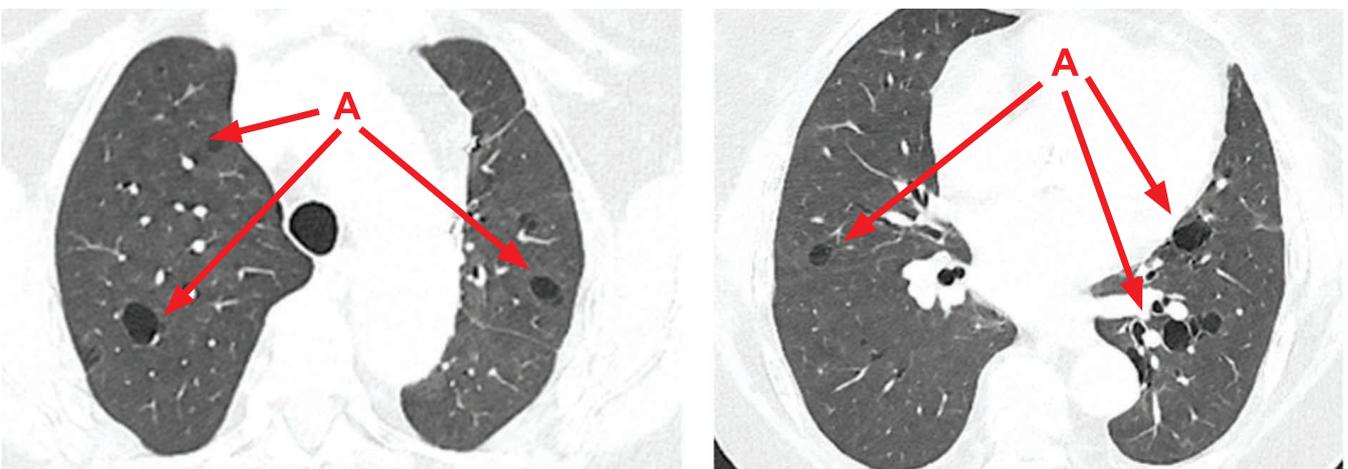


Рис. 5. Паттерн ЛИП у пациентки 67 лет с БШ. Выраженная положительная динамика через 2 года. На фоне лечения ритуксимабом отмечается регресс участков изменений по типу «матового стекла», сохраняются распространенные кистозные изменения (А). Собственные данные

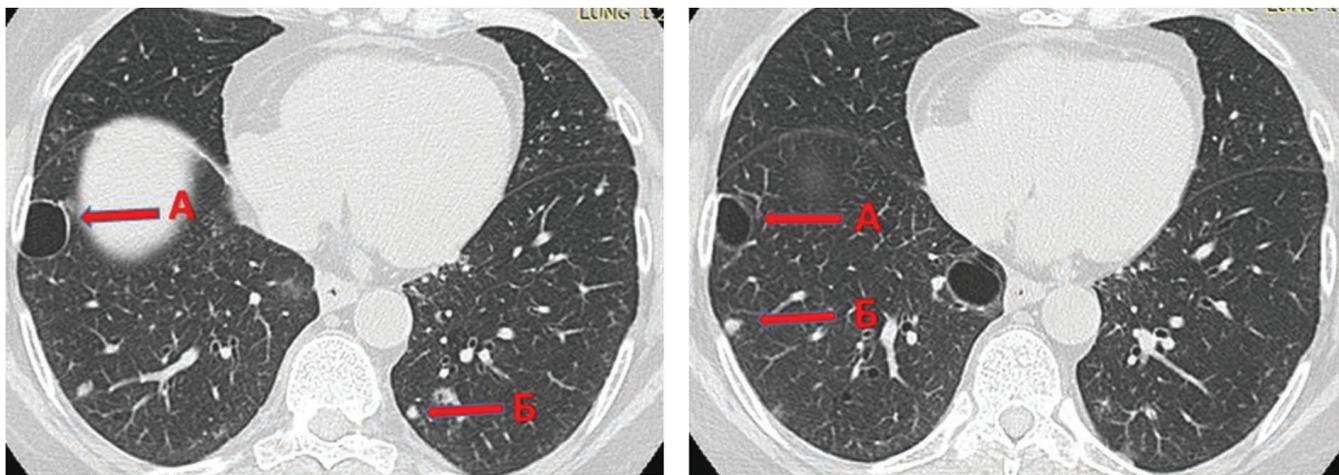


Рис. 6. Паттерн ЛИП у пациентки с БШ, осложненной развитием MALT-лимфомы. В паренхиме обоих легких видны центрилобулярные и парасептальные буллы (А) с наибольшим распространением по нижним долям, а также множественные солидные узелки диаметром до 10 мм (Б) с преимущественно периферическим расположением и апико-базальным градиентом. Собственные данные

Таблица 2. Дифференциальная диагностика узелково-кистозных изменений в легких при болезни Шёгрена

Заболевание	Клиническая картина
Лимфома легких	Очаги «матового стекла», узелково-кистозное поражение, очаги консолидации [32], нередко в сочетании с внутригрудной или генерализованной лимфаденопатией, плевритом, лихорадкой, потерей веса, увеличением слюнных желез, криоглобулинемией, снижением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [3], а также амилоидозом легких [63–67].
Амилоидоз легких	Множественное узелково-кистозное и очаговое поражение, часто с выраженной кальцификацией [32, 68], нередко сочетается с лимфомой легких [63–67]. Чаще встречаются локализованные формы AL-амилоидоза, чем системные [69].
Болезнь отложения легких цепей	Наиболее часто дебют – с прогрессирующего поражения почек [32, 70], вовлечение легких встречается редко [70–72] и проявляется диффузными или очаговыми узелково-кистозными изменениями с выраженной дыхательной недостаточностью [73], узелки также могут быть кальцинированными [74]. М-градиент в крови и моче может не обнаруживаться [70], диагностика основана на обнаружении свободных легких цепей (преимущественно к-цепей) в пораженных органах (отложения амилоида отсутствуют), сыворотке крови и моче [32, 70]. Описаны случаи сочетания с БШ [74].
Лимфангиолейомиоматоз	Редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся инфильтрацией кровеносных и лимфатических сосудов легких гладкомышечными клетками, прогрессирующей диффузной мелкокистозной трансформацией легких с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, пневмоторакса, хилоторакса и хилоасцита, сочетанием с ангиомиолипомами органов брюшной полости, нередко ассоциируется с туберозным склерозом [32, 75].
Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса	Редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующей пролиферацией клеток Лангерганса в легочной ткани с формированием мелкоочаговой диссеминации и прогрессирующей диффузной кистозной перестройки, преимущественно возникает у курильщиков [32, 75, 76].
Синдром Берта – Хогга – Дьюба	Редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание с развитием кистозного поражения легких, множественных фиброфолликулов кожи, а также повышенным риском раковых опухолей почки и толстого кишечника [77].

Установление диагноза ЛИП исключительно на основании оценки данных КТВР не рекомендуется [15, 32], а ЛПЗ с поражением легких при БШ могут имитировать практически любые КТВР-паттерны, характерные для ИЗЛ [32]. Поэтому в подозрительных случаях для исключения ЛПЗ целесообразно выполнение биопсии легких с последующими гистологическим (с окраской Конго красным) и иммуногистохимическим исследованием (в том числе на наличие свободных легких цепей при обнаружении отложений амилоида) и исследованием ткани легкого на В-клеточную клональность [10, 65, 66]. Имеются данные о том, что в ряде случаев БШ-ИЗЛ, которые рассматривались как ЛИП, на самом деле изначально являлись лимфомой легких [11, 61, 67]. При этом диффузное распространение узелково-кистозных изменений в легких для ЛИП не характерно: в таких случаях, помимо лимфомы и амилоидоза, также необходимо исключение других более редких состояний (табл. 2).

Кроме того, появление множественных узелково-кистозных изменений в легких у пациентов с БШ непременно

должно вызывать подозрение на метастазирование раковых опухолей, а также присоединение микобактериальной или грибковой инфекции (в частности, пневмоцистной инфекции и кокцидиоидомикоза), в особенности в тех случаях, когда пациент получает иммуносупрессивную терапию [64, 69, 75].

ЛИП считается обратимым процессом, который характеризуется положительным клиническим ответом на иммуносупрессивную терапию, однако также может сопровождаться прогрессированием и трансформацией в лимфому [57, 60, 78–81]. Считается, что легочный амилоидоз и лимфома могут встречаться у 10% пациентов с БШ-ИЗЛ [3, 47] и могут быть представлены у одного пациента одновременно [64, 82–84]. При других ИВРЗ изолированный легочный амилоидоз встречается крайне редко, поэтому рекомендуется исключение БШ у всех пациентов с криптогенным легочным амилоидозом [25]. Легочный амилоидоз при БШ чаще всего характеризуется отложением амилоида AL-типа, реже – AA-типа, носит локальный характер и редко

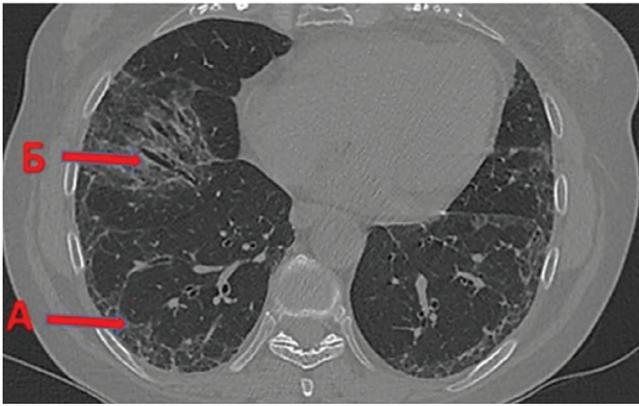


Рис. 7. Паттерн ОИП у пациентки с БШ. Участки периферически расположенных ретикулярных изменений (А) с апико-базальным градиентом, деформацией легочного рисунка и формированием тракционных бронхоэктазов (Б). Собственные данные

сопровождается системным вовлечением, парапротеинемией, повышением содержания свободных легких цепей в крови и белка Бенс-Джонса в моче, а также, в отличие от системного амилоидоза, характеризуется благоприятным прогнозом [64, 85]. Специфической терапии легочного амилоидоза не разработано, рассматривается возможность выжидательной тактики в бессимптомных случаях при отсутствии сочетания с лимфомой, при наличии же дыхательной недостаточности в единичных наблюдениях был продемонстрирован позитивный клинический эффект от терапии глюкокортикоидами (ГК) [10, 64]. При подтверждении диагноза легочной лимфомы (в большинстве случаев при БШ выявляются В-клеточные неходжкинские лимфомы MALT-типа, хронический лимфолейкоз, трансформированные из MALT-лимфом или возникшие de novo диффузные В-крупноклеточные лимфомы) проводится специфическая полихимиотерапия [21, 86–89].

Паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) встречается у 16–33% пациентов с БШ-ИЗЛ [58] (рис. 7, 8). Считается, что прогноз при данном типе поражения легких хуже, чем при НСИП: ОИП не всегда отвечает на иммуносупрессивную терапию, а ее течение может быть необратимым [10, 47, 49]. Однако по данным других исследований, смертность пациентов с БШ-ИЗЛ при НСИП и ОИП не различается [38, 47]. При этом прогноз при ОИП, ассоциированной с БШ, лучше, чем при идиопатическом легочном фиброзе [90].

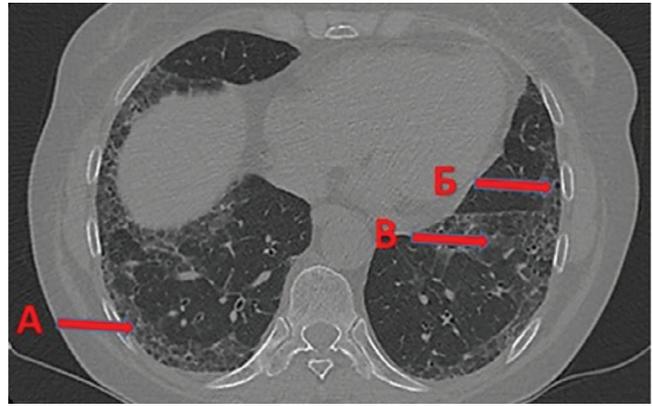


Рис. 8. Паттерн ОИП у пациентки с БШ. Участки периферически расположенных ретикулярных изменений (А) с апико-базальным градиентом, мелкокистозная трансформация по типу «сотового легкого» (Б), в базальных отделах отмечаются участки изменений по типу «матового стекла» (В). Комментарий: у пациентки в анамнезе – недостаточная эффективность терапии гидроксихлорохином, метотрексатом, циклофосфамидом, микофенолата мофетилом; в настоящее время инициирована комбинированная терапия ритуксимабом и нинтеданибом. Собственные данные

Паттерн организующейся пневмонии (ОП) встречается у 7–11% пациентов с БШ-ИЗЛ и, в отличие от ОИП, характеризуется удовлетворительным ответом на иммуносупрессивную терапию [11, 91, 92]. При этом до 40% пациентов могут демонстрировать комбинацию различных паттернов поражения легких (рис. 9–12) [37, 48], а у части больных предполагаемые по данным КТВР паттерны и итоговые данные морфологического исследования различаются [11].

Обнаружение признаков гранулематозного процесса в легочной ткани у пациентов с БШ является показанием для исключения сопутствующего инфекционного процесса (в особенности при проведении иммуносупрессивной терапии), саркоидоза, гранулематоза с полиангиитом [32, 43] или онкогематологических заболеваний (солидные опухоли или лимфомы) [93, 94].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) при БШ встречается крайне редко (<1%) [95], при этом в случае возникновения она негативно влияет на выживаемость больных [3, 96–98]. В недавнем многоцентровом когортном исследовании [98], в которое было включено 103 пациента с БШ и ЛАГ, подтвержденной по данным

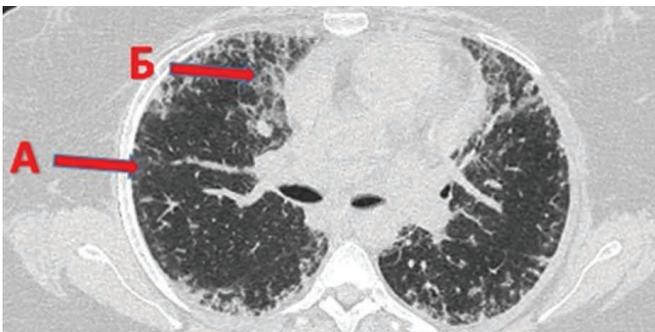
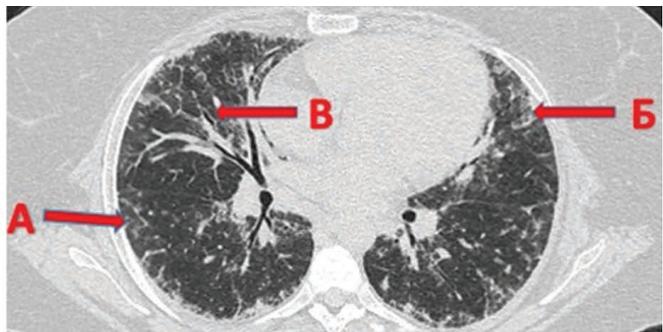


Рис. 9. Поражение легких у пациентки 37 лет с БШ. На фоне участков пониженной пневматизации по типу «матового стекла» (А) на всем протяжении обоих легких видны выраженные ретикулярные изменения (Б), что преимущественно соответствует паттерну фибротической НСИП. Также отмечается утолщение стенок бронхов (В), что может свидетельствовать о сопутствующем бронхиолите. Собственные данные



катеризации правых отделов сердца, позитивность по антителам к La/SS-B и рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), а также ранний возраст начала БШ ассоциировались с развитием ЛАГ.

У пациентов с БШ описаны редко встречающиеся нейромышечные заболевания, ассоциированные с респираторной недостаточностью, такие как синдром слабости диафрагмы (в зарубежной литературе – «shrinking

lung syndrome») и слабость дыхательных мышц, связанная с гипокалиемическим периодическим параличом. Синдром слабости диафрагмы описан у пациентов с системной красной волчанкой, БШ, идиопатическими воспалительными миопатиями, смешанным заболеванием соединительной ткани. Он характеризуется одышкой, болью в грудной клетке, предположительно связан с нарушением иннервации диафрагмы, проявляющимся

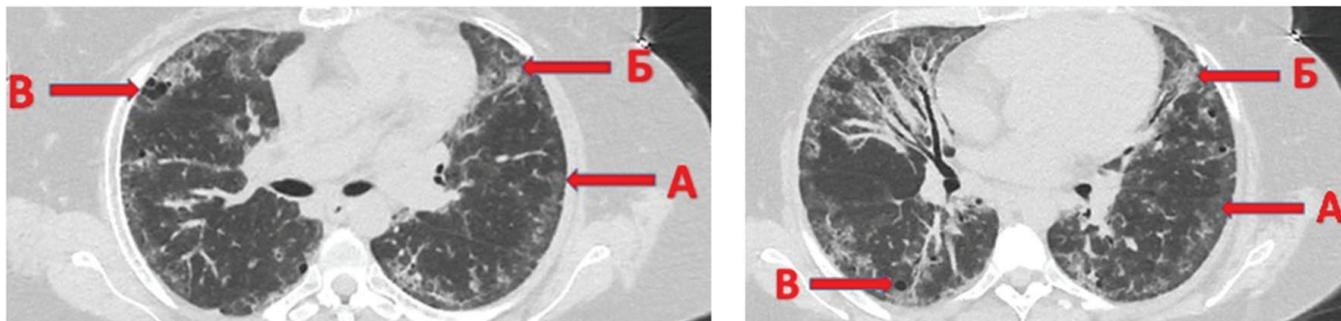


Рис. 10. Динамика поражения легких у пациентки 37 лет с БШ на фоне лечения средневисокими дозами ГК в течение 1 года. Через 1 год наблюдения отмечается сохранение очагов матового стекла (А) и ретикулярных изменений (Б), однако появляются разнокалиберные кисты в паренхиме обоих легких (В), что соответствует паттерну ЛИП. Собственные данные

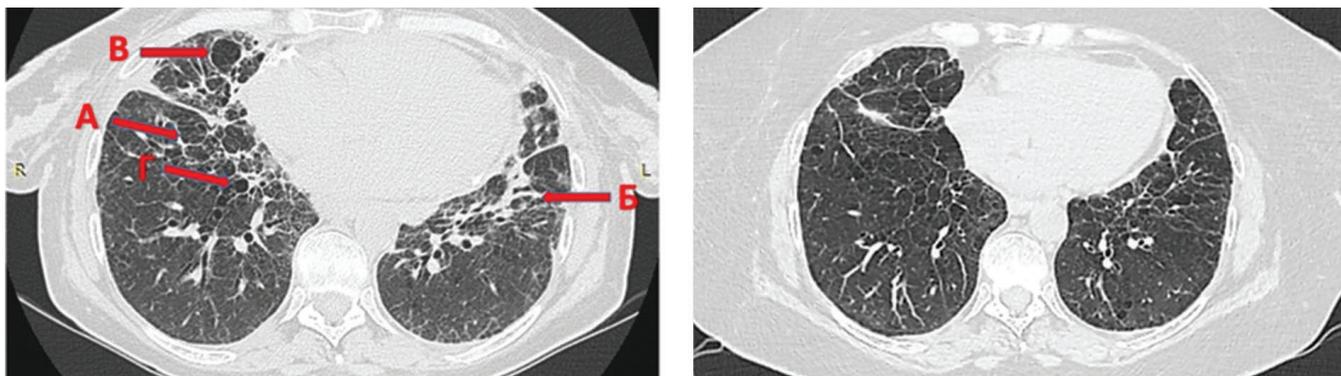


Рис. 11. Поражение легких у пациентки 51 года с БШ, осложненной развитием лимфомы маргинальной зоны лимфоузлов с экстраанодальным поражением слюнных желез и легких. До лечения (снимок слева) – выраженные ретикулярные изменения обоих легких (А) с апикобазальным градиентом и массивным фиброзным компонентом (Б), немногочисленные разнокалиберные буллы обоих легких (В), отмечается нарушение легочной архитектоники, утолщение стенок бронхов и тракционные бронхоэктазы (Г), картина в большей степени соответствует паттерну ОИП. Через 2 года полихимиотерапии (снимок справа) по схеме «RCVP» (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) отмечается значимое уменьшение выраженности фиброзных изменений. Собственные данные

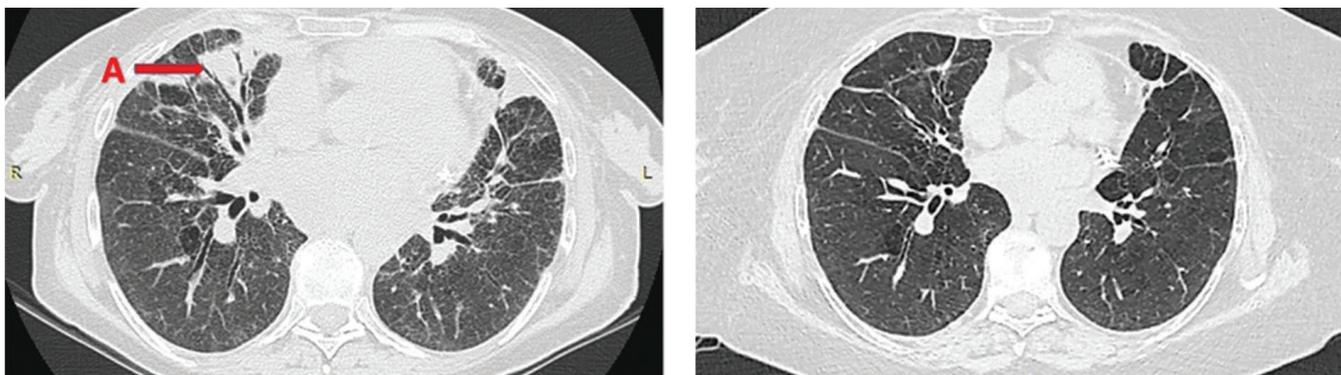


Рис. 12. Поражение легких у пациентки 51 года с БШ, осложненной развитием лимфомы маргинальной зоны лимфоузлов с экстраанодальным поражением слюнных желез и легких (другой срез). До лечения (снимок слева) – участки инфильтрации легочной паренхимы в язычковых сегментах обоих легких с симптомом воздушной бронхографии (А), картина соответствует паттерну ОП. Через 2 года полихимиотерапии (снимок справа) по схеме «RCVP» (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) отмечается исчезновение участков инфильтрации легочной паренхимы. Собственные данные

ее высоким стоянием с двух сторон. Это приводит к компрессии базальных отделов легких (рентгенологически может выглядеть как уплотнение паренхимы или дисковидные ателектазы, что в некоторых случаях ошибочно трактуется как ИЗЛ в базальных отделах), а также к уменьшению объема легких с развитием дыхательной недостаточности и рестриктивных изменений по данным исследования ФВД [99–101]. При такой патологии описан позитивный клинический ответ на ГК в дозе 0,5–1 мг/кг/сут., а также на ритуксимаб (РТМ) в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) в резистентных к ГК случаях [99]. Гипокалиемический периодический паралич у пациентов с БШ наиболее часто возникает в результате дистального почечного ацидоза при поражении почечных канальцев, обусловленном стойкой гипергаммаглобулинемией [102–104].

ИЗЛ при БШ ассоциировано со смертностью пациентов с отношением шансов 2,3–3,2 и включено в европейские индексы как активности, так и повреждения БШ [105, 106]. 5-летняя выживаемость при БШ-ИЗЛ, по данным большинства работ, колеблется между 83 и 89% [11, 45], однако в исследовании клиники Мейо, в котором медиана наблюдения пациентов с БШ-ИЗЛ составила 3 года, умерли 39% из них [47]. Прогрессирование ИЗЛ при БШ, как и при системной склеродермии, определяется как снижение ФЖЕЛ на 10% и ДСЛ на 15% за последние 6–12 месяцев [32, 107]. В настоящее время невозможно прогнозировать, в каких случаях БШ-ИЗЛ будет иметь прогрессирующий характер, а в каких – стабильный [32, 51]. Т. Zhang и соавт. [49] оценивали течение БШ-ИЗЛ у 49 пациентов. В этой группе прогрессирование по данным исследования ФВД было выявлено в 20,4% случаев и сочеталось с повышением СОЭ и паттерном ОИП. При этом ИЗЛ при БШ протекает в более легкой форме, чем ИИП [15]. Факторами риска, ассоциированными с повышением смертности пациентов с БШ-ИЗЛ, являются снижение ФЖЕЛ ниже 60%, большое количество ретикулярных изменений по данным КТВР, а также лимфобластных очагов по данным биопсии, тогда как при отсутствии сотового легкого отмечалась лучшая выживаемость больных [11, 38, 54]. В исследовании L. Shi и соавт. [108] ангиопэтин-подобный белок 2 (Angptl2) был ассоциирован с наличием и коррелировал с активностью ИЗЛ у пациентов с БШ. Повышение сывороточного уровня KL-6 (гликопротеин, секретируемый альвеолярными пневмоцитами и эпителиальными клетками бронхов, используется как сывороточный биомаркер тяжести различных интерстициальных пневмонитов) ассоциировалось с ухудшением прогноза при БШ-ИЗЛ [109].

В опубликованных в 2020 г. рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению БШ при внежелезистых проявлениях заболевания в качестве препаратов первой линии при средней и высокой активности рекомендуется использовать ГК в дозе 0,5–1 мг/кг/сут., в качестве препаратов второй линии – пероральные иммуносупрессивные средства, а внутривенные инфузии циклофосфамида (ЦФ) и анти-В-клеточные препараты – только в качестве терапии спасения [110]. При этом авторы отмечают, что контролируемых исследований и прямого сравнения эффективности иммунодепрессантов не существует, и отсутствие соответствующей информации не позволяет разработать

дифференцированный подход к терапии органических повреждений при БШ (в т. ч. поражения легких). Рекомендации экспертов по лечению БШ-ИЗЛ базируются в основном на данных клинических наблюдений и экстраполяции данных исследований, посвященных эффективности иммуносупрессивной терапии ИЗЛ при различных ИВРЗ, в которые включалось лишь незначительное число пациентов с БШ [47, 80, 111–114]. У бессимптомных пациентов с легким или не прогрессирующим ИЗЛ, не имеющих значимых отклонений функциональных легочных тестов, возможно рассмотрение выжидательной тактики [32]. У пациентов с тяжелым поражением легких или прогрессирующим фенотипом в большинстве случаев на начальном этапе назначаются ГК [32], при этом оптимальные дозы, продолжительность лечения и темпы снижения дозировок пока не установлены [115]. Чаще всего эмпирические схемы терапии включают использование ГК в средних и высоких дозах (0,5–1 мг/кг/сут. в зависимости от тяжести состояния с постепенным снижением дозы до поддерживающей в течение нескольких месяцев) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн (АЗА), микофенолата мифетил (ММФ), ЦФ) [35, 91]. Однако убедительной доказательной базы эффективности данных методов терапии не существует [110], и отмечается, что подобные схемы терапии были неэффективны у 27–39 % пациентов, которые умерли от прогрессирования БШ-ИЗЛ [11, 47]. Отмечают, что иммуносупрессивная терапия при БШ-ИЗЛ обладает более высокой эффективностью в отношении ОП, НСИП и ЛИП, нежели ОИП, что подчеркивает необходимость раннего лечения альвеолита до формирования необратимого повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны [35, 116]. Предполагается, что использование цитостатических препаратов позволяет снизить кумулятивную дозу ГК и повысить эффективность терапии [80, 114, 117]. В ретроспективном исследовании, посвященном оценке эффективности ЦФ у 14 пациентов с БШ-ИЗЛ, клиническое улучшение и положительная динамика по данным КТВР отмечено в 71,4% случаев; период наблюдения составил чуть более 3 лет [35]. Еще в одном исследовании у 11 пациентов с БШ-ИЗЛ, получающих АЗА в течение 6 месяцев, наблюдалось статистически значимое нарастание ФЖЕЛ [80]. В многоцентровом ретроспективном исследовании у 3 из 4 пациентов со стероидорезистентным БШ-ИЗЛ, получающих АЗА, уменьшился объем поражения легких [35]. В ретроспективном когортном исследовании у 14 пациентов с БШ-ИЗЛ оценивалась эффективность терапии ММФ и АЗА (по 7 больных), было отмечено статистически значимое улучшение показателей ФВД в группе ММФ, а также статистически незначимая тенденция к их улучшению в группе АЗА [118]. Также следует отметить, что в данной работе ответ на терапию при НСИП и ОИП не различался. В исследовании, посвященном оценке эффективности ММФ у 125 пациентов с ИВРЗ-ИЗЛ (в данной группе было 5 больных БШ), данная терапия ассоциировалась со стабилизацией или улучшением легочной функции [114]. Эффективность РТМ при БШ с поражением легких была продемонстрирована у 7 из 9 пациентов по данным французского регистра [119] и у 10 пациентов по данным ретроспективного когортного исследования М.Н. Chen и соавт. [120]. Известно, что терапия РТМ характеризуется лучшей переносимостью, чем лечение

средними и высокими дозами ГК и цитостатиками. Однако в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с БШ, имеющих поражение респираторного тракта и получающих РТМ, была выявлена статистически значимо более высокая частота инфекций дыхательных путей в сравнении с группой плацебо [121]. Некоторые эксперты считают РТМ универсальным препаратом для контроля БШ-ИЗЛ независимо от паттерна поражения [53]. Противовирусный препарат нинтеданиб продемонстрировал свою эффективность в стабилизации легочной функции при прогрессирующем фенотипе ИВРЗ-ИЗЛ и был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) для лечения этой группы пациентов [122, 123]. Хотя пациенты с БШ не были включены в исследование INBUILD, результаты которого послужили основанием для включения нинтеданиба в протоколы лечения ИВРЗ-ИЗЛ, предполагается, что успех данного исследования можно экстраполировать на пациентов с БШ-ИЗЛ, учитывая общность патологических механизмов ИЗЛ при различных ИВРЗ [123]. У. Еномото и соавт. [124] привели описание двух клинических случаев успешного использования другого противовирусного препарата пирфенидона при БШ-ИЗЛ. Считается, что неуточненное

соотношение воспалительных и фиброзных процессов при БШ-ИЗЛ является основанием для назначения комбинированной терапии антифиброзными и иммуносупрессивными препаратами [125]. С учетом опыта экспертов по диагностике и лечению БШ, а также литературных данных [35, 53, 114, 118–120, 123–125] мы предлагаем алгоритм ведения пациентов с БШ-ИЗЛ (рис. 13).

Скрининг на предмет развития поражения легких должен осуществляться у всех пациентов с БШ [35] с целью инициации патогенетической терапии ИЗЛ на ранних стадиях. Он обязательно должен включать оценку выраженности таких симптомов, как кашель, одышка, крепитация, а также оценку активности заболевания, включая определение СОЭ, сывороточного уровня СРБ, С3- и С4-компонентов комплемента, ЛДГ как при постановке диагноза БШ, так и при динамическом наблюдении. Также, учитывая данные о развитии продвинутого и тяжелого ИЗЛ у бессимптомных пациентов с БШ [126], по-видимому, целесообразно выполнение КТВР органов грудной клетки и исследования ФВД с оценкой DLCO всем пациентам при постановке диагноза БШ и в ходе динамического наблюдения [127]. Важнейшей проблемой также является диагностика БШ у пациентов с идиопатическим ИЗЛ. Скрининг, основанный на определении антител к Ro и La, вероятно, является

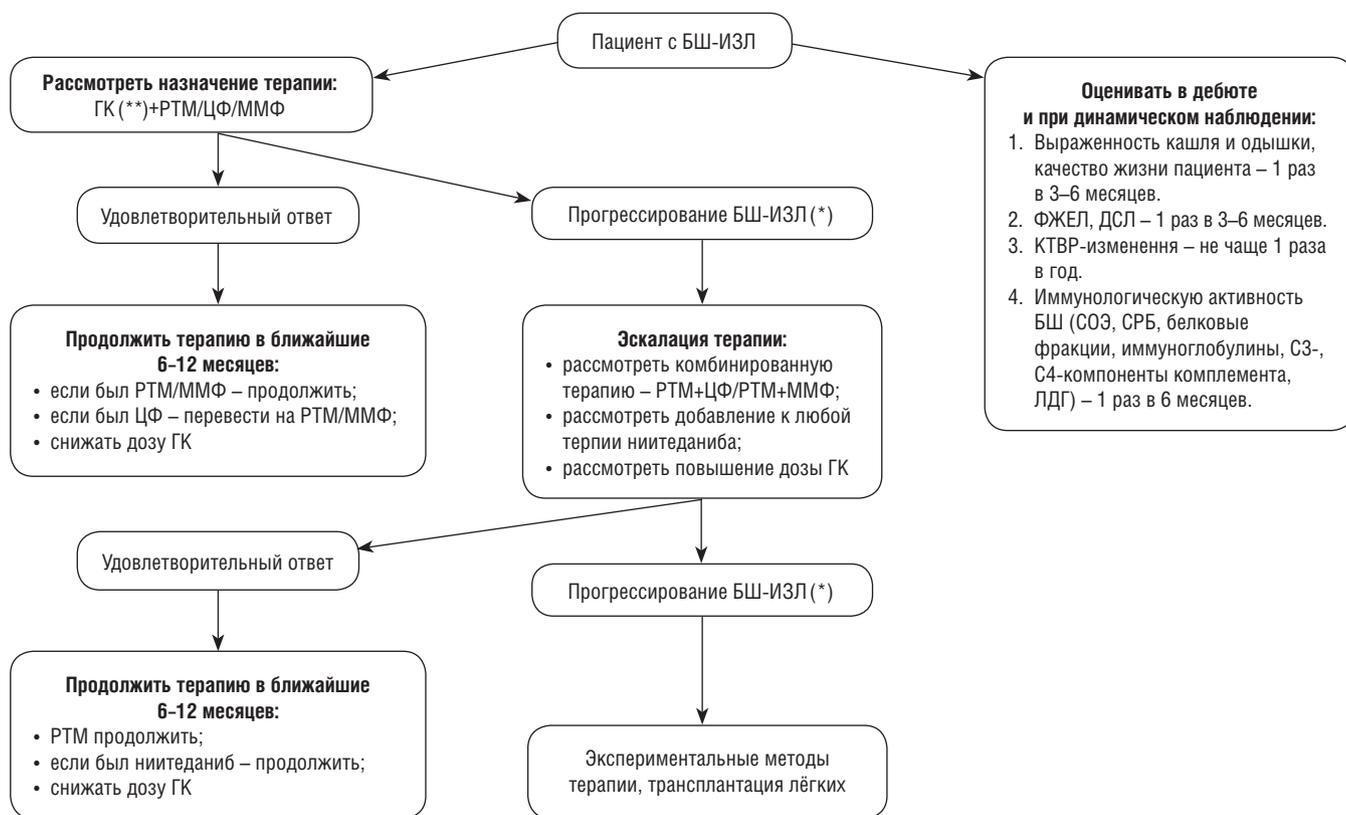


Рис. 13. Алгоритм лечения и динамического наблюдения пациентов с БШ-ИЗЛ: БШ – болезнь Шёгрена; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ГК – глюкокортикоиды; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид; ММФ – микофенолата мофетил; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; * – в случае прогрессирования БШ-ИЗЛ (в особенности на фоне противоревматической терапии) рекомендуется провести междисциплинарный консилиум с участием ревматолога и пульмонолога, чтобы определить показания для дообследования (в первую очередь, для биопсии легочной ткани с целью исключения лимфомы, амилоидоза и других альтернативных диагнозов) и обсудить оптимальную терапевтическую тактику; ** – ГК рекомендуется использовать в низких и средних дозах (в зависимости от тяжести состояния пациента и сопутствующей патологии), при этом монотерапия ГК не рекомендуется, возможно использование пульс-терапии ГК при тяжелом течении ИЗЛ

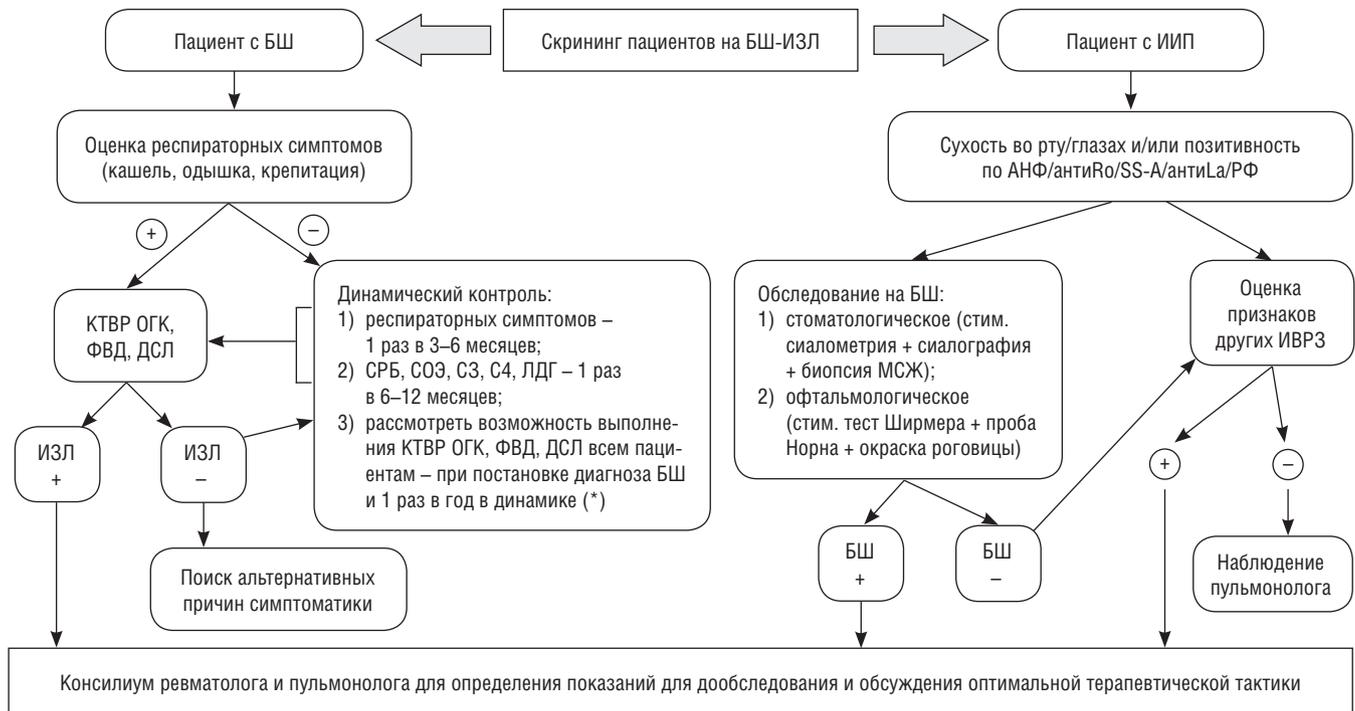


Рис. 14. Алгоритм скрининга пациентов на БШ-ИЗЛ: БШ – болезнь Шёгрена; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; КТВР ОГК – компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки; ФВД – функция внешнего дыхания; ДСЛ – диффузионная способность легких; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МСЖ – малые слюнные железы; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; * – пункт внесен с учетом данных о развитии ИЗЛ у бессимптомных пациентов с БШ [35, 46], однако носит рекомендательный характер, учитывая высокую стоимость предложенных диагностических процедур

недостаточным, поскольку до трети случаев БШ могут быть не распознаны ввиду серонегативности по данным аутоантителам [53]. Ранее частота БШ у пациентов с идиопатическим ИЗЛ оценивалась в 10% [31], однако в недавнем исследовании немецкой мультидисциплинарной команды ревматологов и пульмонологов она составила 29% [53], что предполагает гиподиагностику БШ в группе пациентов с ИИП и подчеркивает важность кооперации ревматологов и пульмонологов в диагностике БШ-ИЗЛ (рис. 14).

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

- Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. 2019;203:81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009
- Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72(2):162-165. doi: 10.1006/clin.1994.1123
- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. М.:Издательство Московского государственного университета;2013. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjögren's syndrome: A guide for physicians. Moscow:Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta;2013 (In Russ.).]
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965;44:187-231.
- Свободина ОН, Гуревич ЛА, Васильев ВИ. Клинико-рентгенологическая и дифференциальная диагностика легочных изменений при болезни Шёгрена. *Сборник резюме 2-го Всесоюзного*

- конгресса по болезням органов дыхания в Челябинске. М.;1991:175. [Svobodina ON, Gurevich LA, Vasiliev VI. Clinical, X-ray and differential diagnosis of pulmonary changes in Sjögren's disease. *Sbornik rezjume 2-go Vsesoyuznogo kongressa po boleznyam organov dykhanija v Chelyabinske*. Moscow;1991:175 (In Russ.).]
- Свободина ОН, Гуревич ЛА, Васильев ВИ. Клинико-рентгенологическая диагностика поражения органов дыхания при болезни Шёгрена. *Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда ревматологов*. Минск;1991:25. [Svobodina ON, Gurevich LA, Vasiliev VI. Clinical and radiological diagnosis of respiratory lesions in Sjögren's disease. *Tezisy dokladov IV Vsesoyuznogo sjezda revmatologov*. Minsk;1991:25 (In Russ.).]
- Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: Radiographic and CT findings. *Br J Radiol*. 2003;76(912):880-884. doi: 10.1259/bjr/18937619
- Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200021. doi: 10.1183/16000617.0021-2020

9. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JD, Müller NL. Follicular bronchiolitis: Thin-section CT and histologic findings. *Radiology*. 1999;212(3):637-642. doi: 10.1148/radiology.212.3.r99se04637
10. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):110-123. doi: 10.1183/16000617.0011-2016
11. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: A clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):632-638. doi: 10.1164/rccm.200403-417OC
12. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration*. 2009;78(4):377-386. doi: 10.1159/000214841
13. Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):485-494.
14. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(1):61-64. doi: 10.1136/ard.58.1.61
15. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):531-544. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.002
16. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol*. 2019;10:1327. doi: 10.3389/fimmu.2019.01327
17. Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, et al. Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjögren's syndrome. *Respir Med*. 2018;137:95-102. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.023
18. Yachoui R, Leon C, Sitwala K, Kreidy M. Pulmonary MALT lymphoma in patients with Sjögren's Syndrome. *Clin Med Res*. 2017;15(1-2):6-12. doi: 10.3121/cmr.2017.1341
19. Wise LM, Arkfeld DG. A patient with primary Sjögren's syndrome, cystic lung disease, and MALT lymphoma treated successfully with rituximab: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1357-1362. doi: 10.1007/s10067-019-04886-7
20. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Варламова ЕЮ, Логвиненко ОА, Ковригина АМ, и др. Лимфопрлиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология*. 2007;2(3):16-26. [Vasiljev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Varlamova EYu, Logvinenko OA, Kovrigina AM, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Oncohematology*. 2007;2(3):16-26 (In Russ.)].
21. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Vasilyev VI. Characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(4):540-548. doi: 10.1111/1756-185X.13800
22. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1537-1540. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204634
23. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Baldini C, Quartuccio L, et al. A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2015;24(3):315-320. doi: 10.1177/0961203314554251
24. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, Alunno A, et al.; GRIS Group. Cryoglobulinemia in Sjögren syndrome: A disease subset that links higher systemic disease activity, autoimmunity, and local B cell proliferation in mucosa-associated lymphoid tissue. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1179-1183. doi: 10.3899/jrheum.161465
25. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, Sambataro D, Torrisi SE, Quartuccio L, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102447. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102447
26. Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, et al. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):2056-2057. doi: 10.1136/ard.2010.128736
27. Crocker TF, Brown L, Lam N, Wray F, Knapp P, Forster A. Information provision for stroke survivors and their carers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD001919. doi: 10.1002/14651858.CD001919.pub4
28. Yamashiro T, Kamiya H, Miyara T, Gibo S, Ogawa K, Akamine T, et al. CT scans of the chest in carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1: Presence of interstitial pneumonia. *Acad Radiol*. 2012;19(8):952-957. doi: 10.1016/j.acra.2012.03.020
29. Okada F, Ando Y, Yoshitake S, Yotsumoto S, Matsumoto S, Wakisaka M, et al. Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Radiology*. 2006;240(2):559-564. doi: 10.1148/radiol.2402050886
30. Kadota J, Mukae H, Fujii T, Seki M, Tomono K, Kohno S. Clinical similarities and differences between human T-cell lymphotropic virus type 1-associated bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Chest*. 2004;125(4):1239-1247. doi: 10.1378/chest.125.4.1239
31. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976–2005 and associated interstitial lung disease: A population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003569. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003569
32. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):291-300.
33. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: A cross sectional and longitudinal study. *Thorax*. 1991;46(3):180-183. doi: 10.1136/thx.46.3.180
34. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, Cassone G, Bellini P, Casa GD, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1261-1268. doi: 10.1007/s10067-017-3601-1
35. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):48-54. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.017
36. Ter Borg EJ, Kelder JC. Development of new extra-glandular manifestations or associated auto-immune diseases after establishing the diagnosis of primary Sjögren's syndrome: A long-term study of the Antonius Nieuwegein Sjögren (ANS) cohort. *Rheumatol Int*. 2017;37(7):1153-1158. doi: 10.1007/s00296-017-3715-4
37. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2108-2117. doi: 10.21037/jtd.2018.03.120
38. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome: A retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One*. 2013;8(9):e73774. doi: 10.1371/journal.pone.0073774
39. Gao H, Zou YD, Zhang XW, He J, Zhang J, Sun Y, et al. Interstitial lung disease in non-sicca onset primary Sjögren's syndrome: A large-scale case-control study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1423-1429. doi: 10.1111/1756-185X.13334
40. Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, Cerdà D, Castellví I, Díaz Torné C, et al. Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin*. 2016;12(4):201-205. doi: 10.1016/j.reuma.2015.09.003
41. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med*. 1998;19(4):687-viii. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70110-6
42. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):270-280. doi: 10.1097/00005792-200207000-00003

43. Yazisiz V, Ozbudak IH, Nizam I, Erbasan F, Avci AB, Ozbudak O, et al. A case of primary Sjögren's syndrome with pulmonary-limited Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int.* 2010;30(9):1235-1238. doi: 10.1007/s00296-009-1045-x
44. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(9):709-712. doi: 10.1136/ard.59.9.709
45. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(24):e11003. doi: 10.1097/MD.00000000000011003
46. Li X, Xu B, Ma Y, Li X, Cheng Q, Wang X, et al. Clinical and laboratory profiles of primary Sjögren's syndrome in a Chinese population: A retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(4):439-446. doi: 10.1111/1756-185X.12583
47. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489-1495. doi: 10.1378/chest.130.5.1489
48. Dong X, Zhou J, Guo X, Li Y, Xu Y, Fu Q, et al. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population. *Clin Rheumatol.* 2018;37(11):2981-2988. doi: 10.1007/s10067-018-4289-6
49. Zhang T, Yuan F, Xu L, Sun W, Liu L, Xue J. Characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome associated interstitial lung disease and relevant features of disease progression. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1561-1568. doi: 10.1007/s10067-019-04906-6
50. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al.; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):210-219. doi: 10.1097/MD.0b013e318181e6af
51. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al.; Consensus Expert Panel (CEP) Members. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren's. *Chest.* 2021;159(2):683-698. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.011
52. He C, Chen Z, Liu S, Chen H, Zhang F. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(8):1009-1018. doi: 10.1111/1756-185X.13881
53. Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome – An under-diagnosed entity. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:332. doi: 10.3389/fmed.2020.00332
54. Chen MH, Chou HP, Lai CC, Chen YD, Chen MH, Lin HY, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(2):75-82. doi: 10.1016/j.jcma.2013.11.001
55. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Ghanem N, Kotter E, Schaefer O, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Radiol.* 2004;52(2):137-143. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.01.006
56. Franquet T, Giménez A, Monill JM, Díaz C, Geli C. Primary Sjögren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *Am J Roentgenol.* 1997;169(3):655-658. doi: 10.2214/ajr.169.3.9275871
57. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am.* 1973;57(3):809-843. doi: 10.1016/s0025-7125(16)32278-7
58. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al.; EULAR Sjögren Syndrome Task Force. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230-2238. doi: 10.1093/rheumatology/kev200
59. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, Tomiyama N, Maeda M, Mihara N, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *Am J Roentgenol.* 1999;173(1):71-74. doi: 10.2214/ajr.173.1.10397102
60. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: A narrative review. *Chest.* 2002;122(6):2150-2164. doi: 10.1378/chest.122.6.2150
61. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212(2):567-572. doi: 10.1148/radiology.212.2.r99au05567
62. Carignan S, Staples CA, Müller NL. Intrathoracic lymphoproliferative disorders in the immunocompromised patient: CT findings. *Radiology.* 1995;197(1):53-58. doi: 10.1148/radiology.197.1.7568853
63. Watanabe Y, Koyama S, Miwa C, Okuda S, Kanai Y, Tetsuka K, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in Sjögren's syndrome showing only the LIP pattern radiologically. *Intern Med.* 2012;51(5):491-495. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6242
64. Rajagopala S, Singh N, Gupta K, Gupta D. Pulmonary amyloidosis in Sjögren's syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Respirology.* 2010;15(5):860-866. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01772.x
65. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kim KI, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: Thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(6):776-781. doi: 10.1097/00004728-200411000-00008
66. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3(3):175-182. doi: 10.1016/S1568-9972(03)00102-2
67. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Hansell DM, Du Bois R, Sheppard MN, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology.* 1995;26(5):405-412. doi: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00247.x
68. Tirelli C, Zanframundo G, Valentini A, Bortolotto C, Dore R, Oggionni T, et al. CT-guided biopsy in the differential diagnosis of Sjögren syndrome associated cystic lung disease: A case of lung nodular AL-k amyloidosis. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2331-2334. doi: 10.1016/j.radcr.2020.08.012
69. Heraganahally S, Digges M, Haygarth M, Liyanaarachchi K, Kalro A, Mehra S. Pulmonary AL-amyloidosis masquerading as lung malignancy in an Australian Indigenous patient with Sjögren's syndrome. *Respir Med Case Rep.* 2018;26:94-97. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.11.015
70. Федоров АБ, Кучма ЮМ. Болезнь отложения легких цепей (болезнь Randall). *Клиническая онкогематология.* 2009;2(4):362-366. [Fedorov AB, Kouchma YuM. Light chain deposition disease (Randall disease). *Clinical Oncohematology.* 2009;2(4):362-366 (In Russ.)].
71. Kijner CH, Yousem SA. Systemic light chain deposition disease presenting as multiple pulmonary nodules. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(5):405-413. doi: 10.1097/0000478-198805000-00009
72. Khoor A, Myers JL, Tazelaar HD, Kurtin PJ. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: Clinicopathologic analysis of three cases. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(2):200-204. doi: 10.1309/3GEC-PW24-02F6-V8EK
73. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):777-780. doi: 10.1164/rccm.200510-1620OCR
74. Wei P, Tao R, Liu Y, Xie H, Jiang S, Yu D, et al. Pulmonary light chain deposition disease: A case series and literature review. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):588. doi: 10.21037/atm-20-2708
75. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(12):1354-1366. doi: 10.1164/rccm.201411-2094CI

76. Степанян ИЭ. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы. *Практическая пульмонология*. 2014;(1): 30-33. [Stepanyan IE. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis: Facts and hypotheses. *Practical Pulmonology*. 2014;(1):30-33 (In Russ.)].
77. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):17-29. doi: 10.1164/rccm.201411-2096CI
78. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):351-357. doi: 10.1136/ard.2006.057919
79. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
80. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):794-799. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810621
81. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: Clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006;28(2):364-369. doi: 10.1183/09031936.06.00076705
82. Lantuejoul S, Moulai N, Quetant S, Bricchon PY, Brambilla C, Brambilla E, et al. Unusual cystic presentation of pulmonary nodular amyloidosis associated with MALT-type lymphoma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):589-592. doi: 10.1183/09031936.00136605
83. Lim JK, Lacy MQ, Kurtin PJ, Kyle RA, Gertz MA. Pulmonary marginal zone lymphoma of MALT type as a cause of localised pulmonary amyloidosis. *J Clin Pathol*. 2001;54(8):642-646. doi: 10.1136/jcp.54.8.642
84. Wieker K, Röcken C, Koenigsman M, Roessner A, Franke A. Pulmonary low-grade MALT-lymphoma associated with localized pulmonary amyloidosis. A case report. *Amyloid*. 2002;9(3):190-193. doi: 10.3109/13506120209114821
85. Ikeda SI, Hineno A, Yoshinaga T, Matsuo K, Suga T, Shiina T, et al. Sjögren syndrome-related plasma cell disorder and multifocal nodular AL amyloidosis: Clinical picture and pathological findings. *Amyloid*. 2019;26(4):225-233. doi: 10.1080/13506129.2019.1660636
86. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА, Пальшина СГ, Шорникова НС, Анянueva ЛПИ, и др. Роль биопсии околушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2009;(6):20-27. [Vasiliev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, Palshina SG, Shornikova NS, Ananieva LP, et al. The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;(6):20-27 (In Russ.)].
87. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Radenska-Lopovok SG, Ryzhikova NV, Sidorova YV, Sudarikov AB. Clonal relationship of marginal zone lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in Sjogren's syndrome patients: Case series study and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):499-506. doi: 10.1007/s00296-019-04470-x
88. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(8):920-931. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61219-1
89. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):796-803. doi: 10.1136/ard.2005.041186
90. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Okudela K, Yanagawa N, et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2014;52(4): 227-235. doi: 10.1016/j.resinv.2014.02.003
91. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(7): 399-411. doi: 10.1038/nrrheum.2012.53
92. Justet A, Ottaviani S, Dieudé P, Taillé C. Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjögren's disease. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2014209076. doi: 10.1136/bcr-2014-209076
93. Ankita G, Shashi D. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis – A case report with review of literature. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(4):484-487. doi: 10.1007/s13193-016-0525-1
94. Weisbrot IM. Lymphomatoid granulomatosis of the lung, associated with a long history of benign lymphoepithelial lesions of the salivary glands and lymphoid interstitial pneumonitis. Report of a case. *Am J Clin Pathol*. 1976;66(5):792-801. doi: 10.1093/ajcp/66.5.792
95. Волков АВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):69-77. [Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
96. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(5):299-315. doi: 10.1097/MD.0b013e3181579781
97. Liu Z, Yang X, Tian Z, Qian J, Wang Q, Zhao J, et al. The prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: A cohort study. *Lupus*. 2018;27(7):1072-1080. doi: 10.1177/0961203318756287
98. Wang J, Li M, Wang Q, Zhang X, Qian J, Zhao J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: A multicentre cohort study from China. *Eur Respir J*. 2020;56(5):1902157. doi: 10.1183/13993003.02157-2019
99. Langenskiöld E, Bonetti A, Fitting JW, Heinzer R, Dudler J, Spertini F, et al. Shrinking lung syndrome successfully treated with rituximab and cyclophosphamide. *Respiration*. 2012;84(2):144-149. doi: 10.1159/000334947
100. Carmier D, Diot E, Diot P. Shrinking lung syndrome: recognition, pathophysiology and therapeutic strategy. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(1):33-39. doi: 10.1586/ers.10.84
101. Трофимов ЕА, Лейнман ЯА, Мазуров ВИ, Файзенберг РМ, Голимбиевская ТА. Особенности поражения легких у пациентов с системной красной волчанкой. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(1):20-29. [Trofimov EA, Leineman IA, Mazurov VI, Faizenberg RM, Golimbievskaya TA. Pulmonary manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2014;6(1):20-29 (In Russ.)].
102. Reddy KS, Jha V, Nada R, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. Respiratory paralysis in Sjogren syndrome with normal renal function. *Natl Med J India*. 2003;16(5):253-234.
103. Ohtani H, Imai H, Kodama T, Hamai K, Komatsuda A, Wakui H, et al. Severe hypokalaemia and respiratory arrest due to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(9):2201-2203. doi: 10.1093/ndt/14.9.2201
104. Poux JM, Peyronnet P, Le Meur Y, Favereau JP, Charnes JP, Leroux-Robert C. Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol*. 1992;37(4):189-191.
105. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome,

- derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2223-2231. doi: 10.1002/art.22658
106. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-1109. doi: 10.1136/ard.2009.110619
 107. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1670-1678. doi: 10.1002/art.40130
 108. Shi L, Fu Q, Chen N, Liu R, Zheng Y. Angiopoietin-like protein 2 as a novel marker for patients with primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease. *Clin Exp Med.* 2020;20(3):393-399. doi: 10.1007/s10238-020-00623-6
 109. Kamiya Y, Fujisawa T, Kono M, Nakamura H, Yokomura K, Koshimizu N, et al. Prognostic factors for primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2019;159:105811. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105811
 110. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
 111. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2016;121:117-122. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.007
 112. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2
 113. Zhang L, Mo H, Zhu M, Wang L. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease in South China. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1403-1407. doi: 10.1007/s00296-012-2561-7
 114. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640-646. doi: 10.3899/jrheum.121043
 115. Koo SM, Kim SY, Choi SM, Lee HK; Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: Part 5. Connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019;82(4):285-297. doi: 10.4046/trd.2019.0009
 116. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1968-1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354
 117. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(8):456-471. doi: 10.1038/nrrheum.2016.100
 118. Amlani B, Elsayed G, Barvalia U, Kanne JP, Meyer KC, Sandbo N, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37(2):136-147. doi: 10.36141/svldd.v37i2.8461
 119. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al.; Club Rhumatismes et Inflammations and the French Society of Rheumatology. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: Results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026-1031. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202293
 120. Chen MH, Chen CK, Chou HP, Chen MH, Tsai CY, Chang DM. Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6):1077-1084.
 121. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-242. doi: 10.7326/M13-1085
 122. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
 123. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
 124. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Inui N, Suda T. Pirfenidone for primary Sjögren's syndrome-related fibrotic interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(1):91-96. doi: 10.36141/svldd.v34i1.5091
 125. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Salvarani C, et al. Therapeutic options for the treatment of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. A narrative review. *J Clin Med.* 2020;9(2):407. doi: 10.3390/jcm9020407
 126. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: Assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging.* 2001;16(4):282-289. doi: 10.1097/00005382-200110000-00009
 127. Romão VC, Talarico R, Scirè CA, Vieira A, Alexander T, Baldini C, et al. Sjögren's syndrome: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018;4(Suppl 1):e000789. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000789

Чальцев Б.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>
Васильев В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>
Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
Сокол Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>
Хван Ю.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>
Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Консервативное лечение острых повреждений задней крестообразной связки у спортсменов

А.Р. Зарипов^{1,2}, А.П. Афанасьев¹, Н.Е. Магнитская¹, М.С. Рязанцев¹, А.Н. Логвинов¹, Д.О. Ильин¹, Ж.Ю. Пилипсон¹, А.В. Фролов^{1,2}, М.Н. Майсигов¹, А.В. Королев^{1,2}, Ф.Л. Лазко², А.А. Ахпашев²

¹Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии (ЕКСТО) 129110, Российская Федерация, Москва, Орловский пер., 7
²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 3

¹European Clinic of Sports Traumatology and Orthopedics (ECSTO) 129110, Russian Federation, Moscow, Orlovsky Lane, 7
²Peoples' Friendship University of Russia 117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 10, корпус 3

Контакты: Зарипов Азиз Римович,
aziz_zaripov@mail.ru
Contacts: Aziz Zaripov,
aziz_zaripov@mail.ru

Поступила 09.09.2021
Принята 04.03.2022

Цель исследования — оценить результаты консервативного лечения изолированных разрывов задней крестообразной связки (ЗКС) II и III степени у спортсменов.

Материалы и методы. В исследование были включены 36 пациентов, занимающихся спортом на профессиональном или полупрофессиональном уровне, с изолированным разрывом ЗКС, проходивших консервативное лечение в период с 2012 по 2020 год. Консервативное лечение изолированных повреждений ЗКС включало иммобилизацию в ортезе с задней поддержкой голени и реабилитационную программу в зависимости от функционального состояния коленного сустава.

Результаты. Через 2 года после травмы средний счет по шкале Тегнера составил 9 (5–10) баллов ($p=0,42$). 32 (89%) пациента вернулись к прежнему уровню спортивной активности, средний счет по шкале Тегнера составил у них 9 (7–10) баллов. Средний срок возвращения к спортивным тренировкам составил 10,6 недели (4–27 недель), для полного возврата к спорту потребовалось 16,4 недели (10–40 недель).

Вывод. Использование первичного консервативного метода лечения изолированных повреждений ЗКС II и III степени по классификации Хьюстона дает отличный функциональный результат с возможностью возвращения к прежним спортивным нагрузкам.

Ключевые слова: коленный сустав, повреждения связок, задняя крестообразная связка, разрыв задней крестообразной связки, консервативное лечение, спорт

Для цитирования: Зарипов АР, Афанасьев АП, Магнитская НЕ, Рязанцев МС, Логвинов АН, Ильин ДО, Пилипсон ЖЮ, Фролов АВ, Майсигов МН, Королев АВ, Лазко ФЛ, Ахпашев АА. Консервативное лечение острых повреждений задней крестообразной связки у спортсменов. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):228–232.

PRIMARY CONSERVATIVE TREATMENT PCL RUPTURE IN ATHLETES

Aziz R. Zaripov^{1,2}, Alexey P. Afanasiev¹, Nina E. Magnitskaya¹, Mikhail S. Ryazantsev¹, Alexey N. Logvinov¹, Dmitriy O. Ilyin¹, Zhanna Yu. Pilipson¹, Alexander V. Frolov^{1,2}, Musa N. Maysigov¹, Andrey V. Korolev^{1,2}, Fedor L. Lazko², Alexander A. Akhpashev²

The purpose of this study: to evaluate the results of conservative treatment of isolated grade II and III PCL rupture in athletes.

Materials and methods. The study included 36 patients who were athletes at a professional level, with isolated PCL rupture, and have been treated non-operative in the period from 2012 to 2020. The non-operative protocol of isolated lesions of the PCL involve, bracing with posterior leg support, rehabilitation program determined by the symptoms and physical signs.

Results. After 2 years from injury, the average score on the Tegner scale was 9 (5–10) ($p=0,42$). 32 (89%) patients returned to the previous level of sports activity, the average score on the Tegner scale was 9 (7–10). The mean time to return to sports-specific training was 10.6 (4–27) weeks, and the mean time to return to full competitive sport was 16.4 (10–40) weeks.

Conclusion. The non-operative management of isolated, Hughston grade II and III PCL injuries gives excellent functional outcomes with a high proportion returning to the same level of sport.

Key words: knee joint, ligament damage, posterior cruciate ligament, posterior cruciate ligament rupture, operative treatment, conservative treatment, sport

For citation: Zaripov AR, Afanasiev AP, magnitskaya NE, Ryazantsev MS, Logvinov AN, Ilyin DO, Pilipson ZYu, Frolov AV, Maysigov MN, Korolev AV, lazko FL, Akhpashev AA. Primary conservative treatment PCL rupture in athletes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):228–232 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-228-232

Введение

Частота повреждений задней крестообразной связки (ЗКС), по данным разных авторов, варьирует от 1 до 47%, и они встречаются гораздо реже, чем травмы передней крестообразной связки [1–3].

Тактика лечения пациентов с изолированным разрывом ЗКС остается спорной и нерешенной темой. Оперативное

лечение является методом выбора при отрыве с костным фрагментом, разрыве III степени, возникновении хронической задней нестабильности, в случае повреждения дополнительных структур коленного сустава. Однако консервативное лечение повреждений ЗКС дает хорошие и отличные результаты — как клинические, так и по данным магнитно-резонансной томографии

(МРТ), в отличие от консервативного лечения поврежденной передней крестообразной связки [3, 4].

Ведущей симптоматикой при застарелых повреждениях ЗКС являются задняя нестабильность, боль в переднем отделе коленного сустава, увеличение нагрузки на пателло-фemorальный сустав, проявляющееся болью при спуске и подъемах по лестнице или во время бега [5].

В ряде исследований описаны хорошие результаты после консервативного лечения частичных разрывов ЗКС [6–8], в то время как другие авторы сообщают о неудовлетворительных результатах в отдаленном периоде наблюдений [9, 10].

Многие авторы согласны с первичным консервативным методом лечения частичных разрывов ЗКС. Но при этом консервативное лечение полных разрывов ЗКС может приводить к остеоартриту медиального отдела, пателлофemorального сустава и снижению функции коленного сустава в отдаленном периоде [11, 12].

Одной из распространенных классификаций повреждения ЗКС, является классификация Хьюстона, включающая три степени разрыва ЗКС [13].

Первая степень характеризуется задним смещением плато большеберцовой кости относительно мыщелков бедренной кости в диапазоне 0–5 мм, вторая – 6–10 мм, третья – более 10 мм.

Считается, что для коррекции повреждений ЗКС I и II степени могут быть использованы консервативные методы, а при III степени повреждения показано оперативное лечение [14–18].

Целью данного исследования была оценка результатов консервативного лечения изолированных разрывов задней крестообразной связки II и III степени у спортсменов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с изолированным разрывом ЗКС, которым проводилось консервативное лечение в Европейской клинике спортивной травматологии и ортопедии (ЕКСТО) в период с 2012 по 2020 г.

Критерии включения: изолированные повреждения ЗКС по данным клинического осмотра и МРТ; разрыв ЗКС II и III степени по классификации Хьюстона; уровень спортивной активности на профессиональном или полупрофессиональном уровне; оценка по шкале Тегнера >5 баллов.

Критерии исключения: более 4 недель с момента травмы; наличие повреждений дополнительных структур коленного сустава, требующих раннего хирургического лечения.

Протокол консервативного лечения изолированных повреждений ЗКС состоял из четырех фаз. 1-я фаза заключалась в иммобилизации травмированной нижней конечности в прямом ортезе с задней поддержкой голени. Разрешалась полная, по болевым ощущениям осевая нагрузка. Все пациенты получали антикоагулянтную терапию в профилактических дозировках на весь срок использования дополнительной опоры.

С 3-й недели производилась замена на шарнирный ортез с задней поддержкой голени с постепенным увеличением угла сгибания на 30° каждую неделю. После замены иммобилизации на шарнирный ортез разрешались пассивная разработка движений, изометрические упражнения

для мышц нижних конечностей в замкнутой цепи. Из протокола реабилитации 1-й фазы исключались упражнения, направленные на сокращение подколенных сгибателей, что могло приводить к подвывиху большеберцовой кости кзади, сростанию ЗКС с удлинением.

Реабилитационная программа корректировалась под каждого спортсмена индивидуально, в зависимости от выраженности болевого синдрома и наличия отека коленного сустава. Целью являлись увеличение мышечной массы, оценка заднего смещения голени и силы квадрицепса в сравнении с контралатеральной стороной.

Упражнения открытой цепи начинались во 2-й фазе протокола реабилитации с 6–12-й недели при отсутствии боли. В 3-ю фазу, с 12–16-й недели, разрешались изолированные упражнения для задней группы мышц бедра. 4-я фаза консервативного лечения включала постепенный возврат к беговым нагрузкам.

Результаты консервативного лечения оценивались через 6 и 12 месяцев после травмы. Проводились повторная оценка функционального состояния коленного сустава, МРТ, повторная оценка по классификации Хьюстона.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении данные представлены в виде средних значений \pm ошибки среднего с указанием минимального и максимального значений.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 36 пациентов с повреждениями ЗКС, занимающихся спортом на профессиональном или полупрофессиональном уровне. Причиной повреждения ЗКС у 22 (61%) пациентов являлась футбольная травма. Оценка по шкале Тегнера варьировала от 7 до 10 баллов. Медиана времени наблюдения составила 4 [3; 8] года.

У 22 (61%) пациентов был диагностирован разрыв ЗКС II степени, у 14 (39%) – III степени (табл. 1). За время наблюдения мы не отметили увеличения задней нестабильности коленного сустава. У 23 (64%) пациентов при повторной оценке по классификации Хьюстона степень смещения осталась прежней. У 13 (36%) больных в течение 2 лет наблюдения достигнуто значимое функциональное улучшение в виде уменьшения задней трансляции большеберцовой кости; у 3 (8%) из этих 13 пациентов была II степень разрыва ЗКС по классификации Хьюстона, у 10 (28%) – III степень.

Оценка по шкале Тегнера

Через 2 года после травмы средний счет по шкале Тегнера составил 9 (5–10) баллов ($p=0,42$). 32 (89%) пациента вернулись к прежнему уровню спортивной активности; средний счет по шкале Тегнера составил 9 (7–10) баллов. Только у 4 (11%) пациентов снизилась спортивная нагрузка на 1 и 2 балла, 3 (8%) из них имели повреждение ЗКС III степени по классификации Хьюстона.

При среднесрочном периоде наблюдения в течение пяти лет после травмы средний счет по шкале Тегнера

Таблица 1. Результаты оценки по шкале Тегнера, средние сроки возвращения к спортивным тренировкам

Степень разрыва ЗКС	Возраст, годы (M)	Шкала Тегнера, баллы			Время до возвращения к спортивным тренировкам (недели), M (min-max)	Время до полного возвращения к спорту (недели), M (min-max)
		исходно	через 2 года	через 5 лет		
II или III (n=36)	26,2	9 (7–10)	9 (5–10)	9 (5–10)	10,6 (4–27)	16,4 (10–40)
II (n=22)	26,5	9 (7–10)	9 (7–10)	9 (5–10)	10,2 (6–14)	15,3 (10–26)
III (n=14)	26,2	9 (7–10)	9 (5–10)	9 (5–10)	11 (4–27)	17,7 (10–40)

Примечание: ЗКС – задняя крестообразная связка; M – медиана; min-max – минимальное и максимальное значения

составил 9 (5–10) баллов ($p=0,001$). 27 (75%) пациентов продолжили заниматься спортом на прежнем высоком уровне (7–10 баллов по шкале Тегнера); 9 (25%) пациентов перешли на более низкий уровень спортивной активности. Средний счет по шкале Тегнера у них снизился до 6 (5–9) баллов (табл. 1).

Мы не отмечали статистически значимой взаимосвязи между степенью разрыва ЗКС и протоколом реабилитации.

Возвращение к спорту

Средний срок до возвращения к спортивным тренировкам составил 10,6 (4–27) недели, до полного возврата к спорту – 16,4 (10–40) недели (табл. 1).

В нашем исследовании мы не выявили статистически значимых различий в сроках возвращения к спортивным нагрузкам ($p=0,5$) и полного возврата к спорту ($p=0,13$) в группах пациентов с II и III степенями разрыва ЗКС (табл. 1).

За весь период наблюдения 3 пациентам потребовалась артроскопическая операция на коленном суставе по поводу разрыва мениска и локального полнослойного хрящевого дефекта мышечка бедренной кости. В послеоперационном периоде эти больные сохранили свой уровень спортивной активности. Одному из них потребовалась пластика ЗКС в связи с повторной травмой коленного сустава через 6 лет.

Обсуждение

Все пациенты вернулись к прежней спортивной активности на профессиональном или полупрофессиональном уровне.

Мы не наблюдали увеличения задней нестабильности коленного сустава и увеличения степени повреждения по классификации Хьюстона.

У 23 (64%) пациентов при повторной оценке по классификации Хьюстона степень смещения осталась прежней. Значимое улучшение функционального состояния коленного сустава выявлено у 13 (36%) пациентов.

Другие авторы также не наблюдали увеличения задней нестабильности большеберцовой кости после консервативного лечения [15, 17, 19].

K. Shino и соавт. [20] анализировали результаты лечения 22 пациентов с изолированным повреждением ЗКС (4 пациента с III степенью разрыва ЗКС). Все они занимались спортом на профессиональном и полупрофессиональном уровне, таким как футбол, горные лыжи, большой теннис. 15 пациентов прошли курс консервативного лечения, 14 из них вернулись к прежнему уровню спортивной активности. В 1 случае наблюдались длительная боль и отек коленного сустава. Через 2 года после

консервативного лечения 1 пациент получил разрыв передней крестообразной связки. В отдаленном периоде (51 месяц) наблюдения за данной группой 11 пациентов продолжали заниматься спортом на высоком уровне. Авторы пришли к выводу, что на первом этапе лечения пациентам с изолированным повреждением ЗКС показана консервативная терапия.

P.J. Fowler и S.S. Messieh [21] описывают результаты лечения 13 профессиональных спортсменов с изолированным повреждением ЗКС, наблюдавшихся в среднем около 2,6 года. Все пациенты вернулись к прежнему уровню спортивной активности вне зависимости от степени повреждения по классификации Хьюстона.

K.D. Shelbourne и соавт. [22] наблюдали 133 пациентов с изолированным повреждением ЗКС I и II степени по классификации Хьюстона, которым проводилось консервативное лечение; средний срок наблюдения составил 5,4 года. Вне зависимости от сохраняющейся нестабильности коленного сустава 67 (50%) пациентов вернулись к прежнему или более высокому, а 42 (32%) – к прежнему или несколько более низкому уровню спортивной активности. 22 (16,5%) больных не смогли вернуться к прежнему уровню спортивных нагрузок, 1 (1,5%) пациент не вернулся к спортивным нагрузкам совсем. Средний счет по шкале Тегнера составил 5,7 балла.

K.D. Shelbourne и Y. Muthukaruppan [8] представили результаты лечения 271 пациента со средним периодом наблюдения 7,8 года. Этим больным проводилось консервативное лечение по поводу изолированного повреждения ЗКС I или II степени по классификации Shelbourne и Rubinstein [23]. У 73% из них через 5 лет после травмы средний счет по шкале Тегнера составлял 7 баллов.

D.V. Patel и соавт. [15] наблюдали 58 пациентов с I или II степенью разрыва ЗКС по классификации Хьюстона в среднем в течение 6,9 года. 2 пациентам потребовалась реконструкция ЗКС. 37 (56%) пациентов вернулись к спортивным нагрузкам. Средний счет по шкале Тегнера составил 6,6 балла.

Время начала курса консервативного лечения после травмы не было указано авторами [8, 15, 23], а средний уровень спортивной активности был ниже, чем в нашем исследовании. В нашем исследовании были спортсмены профессионального и полупрофессионального уровней, консервативное лечение было начато не позднее 4 недель после травмы. Этот срок начала консервативного лечения был выбран для исключения сращения ЗКС с удлинением за счет иммобилизации без задней поддержки, тяги сухожилий подколенных сгибателей.

K. Shino и соавт. [20] и D. Agolley и соавт. [19] наблюдали спортсменов с изолированным повреждением ЗКС, схожих с нашей группой. Мы не отметили существенных различий в уровне спортивной активности через 2 года после травмы. Снижение счета по шкале Тегнера с 10 до 9 баллов имели

спортсмены с I и II степенями по классификации Хьюстона. Это подчеркивает преимущество ранней реабилитации у спортсменов профессионального и полупрофессионального уровней. Мы не выявили статистически значимой связи между степенью повреждения ЗКС и сроками возвращения в спорт. В среднесрочном периоде не отмечалось прогрессирования остеоартрита и сохраняющейся боли в коленном суставе [17, 22, 23].

При повреждении ЗКС меняется кинематика в коленном суставе, и увеличивается контактное давление на пателлофemorальный сустав [5], задняя нестабильность в дальнейшем может приводить к дегенеративным изменениям в коленном суставе [1, 16, 17, 24].

Пациенты из нашей группы вернулись к спортивным нагрузкам в среднем через 4 месяца – намного раньше, чем больные, которым выполнялась пластика ЗКС ауто-трансплантатом. После такой операции к спорту можно возвращаться не ранее чем через 9 месяцев [16, 19, 24, 25].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Logan CA, Beaulieu-Jones BR, Sanchez G, Chahla J, Kennedy NI, Cinque ME, et al. Posterior cruciate ligament injuries of the knee at the National Football League combine: An imaging and epidemiology study. *Arthroscopy*. 2018;34(3):681-686. doi: 10.1016/j.arthro.2017.08.304
- Majewski M, Susanne H, Klaus S. Epidemiology of athletic knee injuries: A 10-year study. *Knee*. 2006;13(3):184-188. doi: 10.1016/j.knee.2006.01.005
- Wang SH, Chien WC, Chung CH, Wang YC, Lin LC, Pan RY. Long-term results of posterior cruciate ligament tear with or without reconstruction: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205118. doi: 10.1371/journal.pone.0205118
- Rosenthal MD, Rainey CE, Tognoni A, Worms R. Evaluation and management of posterior cruciate ligament injuries. *Phys Ther Sport*. 2012;13(4):196-208. doi: 10.1016/j.ptsp.2012.03.016
- Chandrasekaran S, Ma D, Scarvell JM, Woods KR, Smith PN. A review of the anatomical, biomechanical and kinematic findings of posterior cruciate ligament injury with respect to non-operative management. *Knee*. 2012;19(6):738-745. doi: 10.1016/j.knee.2012.09.005
- LaPrade RF, Heikes C, Bakker AJ, Jakobsen RB. The reproducibility and repeatability of varus stress radiographs in the assessment of isolated fibular collateral ligament and grade-III posterolateral knee injuries. An *in vitro* biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(10):2069-2076. doi: 10.2106/JBJS.G.00979
- LaPrade RF, Bernhardtson AS, Griffith CJ, Macalena JA, Wijdicks CA. Correlation of valgus stress radiographs with medial knee ligament injuries: An *in vitro* biomechanical study. *Am J Sports Med*. 2010;38(2):330-338. doi: 10.1177/0363546509349347
- Shelbourne KD, Muthukaruppan Y. Subjective results of nonoperatively treated, acute, isolated posterior cruciate ligament injuries. *Arthroscopy*. 2005;21(4):457-461. doi: 10.1016/j.arthro.2004.11.013
- Chen CH, Chen WJ, Shih CH. Double-bundle posterior cruciate ligament reconstruction with quadriceps and semitendinosus tendon grafts. *Arthroscopy*. 2003;19(9):1023-1026. doi: 10.1016/j.arthro.2003.09.021
- Keller PM, Shelbourne KD, McCarroll JR, Rettig AC. Nonoperatively treated isolated posterior cruciate ligament injuries. *Am J Sports Med*. 1993;21(1):132-136. doi: 10.1177/036354659302100122
- Boynon MD, Tietjens BR. Long-term followup of the untreated isolated posterior cruciate ligament-deficient knee. *Am J Sports Med*. 1996;24(3):306-310. doi: 10.1177/036354659602400310
- Strobel MJ, Weiler A, Schulz MS, Russe K, Eichhorn HJ. Arthroscopic evaluation of articular cartilage lesions in posterior-cruciate-ligament-deficient knees. *Arthroscopy*. 2003;19(3):262-268. doi: 10.1053/jars.2003.50037
- Hughston JC, Andrews JR, Cross MJ, Moschi A. Classification of knee ligament instabilities. Part I. The medial compartment and cruciate ligaments. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(2):159-172.
- Fanelli GC, Orcutt DR, Edson CJ. The multiple-ligament injured knee: Evaluation, treatment, and results. *Arthroscopy*. 2005;21(4):471-486. doi: 10.1016/j.arthro.2005.01.001
- Patel DV, Allen AA, Warren RF, Wickiewicz TL, Simonian PT. The nonoperative treatment of acute, isolated (partial or complete) posterior cruciate ligament-deficient knees: An intermediate-term follow-up study. *HSS J*. 2007;3(2):137-146. doi: 10.1007/s11420-007-9058-z
- Pierce CM, O'Brien L, Griffin LW, LaPrade RF. Posterior cruciate ligament tears: Functional and postoperative rehabilitation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(5):1071-1084. doi: 10.1007/s00167-012-1970-1
- Shelbourne KD, Clark M, Gray T. Minimum 10-year follow-up of patients after an acute, isolated posterior cruciate ligament injury treated nonoperatively. *Am J Sports Med*. 2013;41(7):1526-1533. doi: 10.1177/0363546513486771
- Spiridonov SI, Slinkard NJ, LaPrade RF. Isolated and combined grade-III posterior cruciate ligament tears treated with double-bundle reconstruction with use of endoscopically placed femoral tunnels and grafts: operative technique and clinical outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(19):1773-1780. doi: 10.2106/JBJS.J.01638
- Agolley D, Gabr A, Benjamin-Laing H, Haddad FS. Successful return to sports in athletes following non-operative management of acute isolated posterior cruciate ligament injuries: Medium-term follow-up. *Bone Joint J*. 2017;99-B(6):774-778. doi: 10.1302/0301-620X.99B6.37953
- Shino K, Horibe S, Nakata K, Maeda A, Hamada M, Nakamura N. Conservative treatment of isolated injuries to the posterior cruciate ligament in athletes. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77(6):895-900. doi: 10.1177/036354658701500606
- Fowler PJ, Messieh SS. Isolated posterior cruciate ligament injuries in athletes. *Am J Sports Med*. 1987;15(6):553-557. doi: 10.1177/036354658701500606
- Shelbourne KD, Davis TJ, Patel DV. The natural history of acute, isolated, nonoperatively treated posterior cruciate ligament injuries. A prospective study. *Am J Sports Med*. 1999;27(3):276-283. doi: 10.1177/03635465990270030201
- Shelbourne KD, Rubinstein RA Jr. Methodist Sports Medicine Center's experience with acute and chronic isolated posterior cruciate ligament injuries. *Clin Sports Med*. 1994;13(3):531-543.
- Sanders TL, Pareek A, Barrett IJ, Kremers HM, Bryan AJ, Stuart MJ, et al. Incidence and long-term follow-up of isolated posterior cruciate ligament tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(10):3017-3023. doi: 10.1007/s00167-016-4052-y

Заключение

Использование первичного консервативного метода лечения изолированных повреждений ЗКС II и III степени по классификации Хьюстона обеспечивает отличный функциональный результат. Раннее начало реабилитации спортсменов высокого уровня способствует скорейшему возвращению к спортивным нагрузкам.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

25. Freeman RT, Duri ZA, Dowd GS. Combined chronic posterior cruciate and posterolateral corner ligamentous injuries: A comparison of posterior cruciate ligament reconstruction with and without

reconstruction of the posterolateral corner. *Кnee*. 2002;9(4):309-312. doi: 10.1016/s0968-0160(02)00093-5

Зарипов А.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1282-3285>
Афанасьев А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2933-5686>
Магнитская Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4336-036X>
Рязанцев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-5293>
Логвинов А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3235-5407>
Ильин Д.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2493-4601>
Пилипсон Ж.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-9986>
Фролов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2973-8303>
Майсигов М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-5876>
Королев А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8769-9963>
Лазко Ф.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>
Ахпашев А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-5173>

Что может повлиять на результат медиальной открывающей угол высокой тибальной остеотомии?

В.Е. Бялик¹, С.А. Макаров¹, М.А. Макаров¹, Е.И. Бялик¹, В.А. Нестеренко¹, М.Р. Нурмухаметов¹, Д.В. Капитонов¹, А.А. Черникова²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ООО Клиника «Креде Эксперто», 109004, Российская Федерация, Москва, Товарищеский пер., 10, стр. 2

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

²LLC Crede Experto Clinic 109004, Russian Federation, Moscow, Tovarishcheskiy lane, 10, building 2

Контакты: Бялик Валерий Евгеньевич,
DoctorBjalik@yandex.ru
Contacts: Valerii Bialik,
DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 11.09.2021
Принята 04.03.2022

Цель исследования – изучить влияние пациент-специфических показателей (возраст, индекс массы тела (ИМТ), стадия остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС)), высоты остеотомического клина, сопутствующих медиальной открывающей угол высокой тибальной остеотомии (МОУВТО) вариантов артроскопической пластики (АП) и открытой хондропластики (ОХП) на развитие осложнений и результат операции.
Материалы и методы. В исследование включены 76 пациентов, которым была выполнена МОУВТО. Для изучения влияния каждого из параметров были созданы группы сравнения: 1) по возрасту: моложе ($n=45$) и старше ($n=31$) 60 лет; 2) по ИМТ: <30 кг/м² и ≥ 30 кг/м²; 3) по высоте раскрытия остеотомического клина: ниже ($n=29$) и выше ($n=47$) 10 мм; 4) по стадиям ОА: с I и II стадиями ($n=43$) и с III стадией ($n=33$); 5) по характеру оперативного вмешательства: МОУВТО + АП КС или ОХП ($n=34$) и изолированная МОУВТО ($n=42$). Для оценки результата изучали изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также состояние КС по шкале Knee Society Score (KSS) до операции и через 1 год после МОУВТО.

Результаты. Развитие осложнений имело слабую прямую связь с III стадией ОА КС ($r=-0,24$) и умеренной силы прямую связь с высотой раскрытия остеотомического клина >10 мм ($r=-0,42$). Возраст, ИМТ, наличие сопутствующих АП КС и ОХП не оказывало влияния на развитие осложнений. Однако число осложнений было статистически значимо выше среди пациентов с III стадией и высотой остеотомического клина >10 мм, чем при II стадии ОА КС ($p=0,03$) и высоте клина ≤ 10 мм ($p=0,0002$). Возраст старше 60 лет и ИМТ <30 кг/м² имели прямую слабую связь ($r=0,27$ и $r=0,23$ соответственно) с достижением удовлетворительного результата. Напротив, отличный результат ассоциировался с ИМТ <30 кг/м² и I–II стадиями ОА КС ($r=0,34$ и $r=0,31$ соответственно), а также имел прямую умеренной силы связь с высотой остеотомического клина ≤ 10 мм ($r=0,46$). У пациентов старше 60 лет удовлетворительный результат МОУВТО встречался статистически значимо чаще, чем у больных молодого и среднего возраста ($p=0,016$). 71,1% отличных результатов были получены у пациентов с ИМТ <30 кг/м² ($p=0,002$), а хороших и удовлетворительных результатов было статистически значимо больше в группе больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² ($p=0,08$ и $p=0,04$ соответственно). При III стадии ОА отличный результат отмечался в 3 раза реже, чем у больных с I и II стадиями ($p=0,004$). У пациентов с раскрытием клина ≤ 10 мм отличных результатов было в 1,5 раза больше, чем у больных с высотой клина >10 мм ($p=0,00006$). Результаты изолированной МОУВТО и МОУВТО, выполненной в сочетании с АП КС или ОХП, существенно не различались.

Выводы. Развитие осложнений МОУВТО ассоциировано с III стадией ОА КС и высотой раскрытия остеотомического клина >10 мм. Лучший результат МОУВТО может быть получен у пациентов в возрасте до 60 лет, с ИМТ <30 кг/м², I–II стадиями ОА КС и при коррекции деформации в пределах 10 мм. Выполнение сопутствующей АП КС или ОХП не оказывает влияния на развитие осложнений и результат операции.

Ключевые слова: высота остеотомического клина, индекс массы тела, высокая тибальная остеотомия, III стадия, остеоартрит коленного сустава

Для цитирования: Бялик ВЕ, Макаров СА, Макаров МА, Бялик ЕИ, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР, Капитонов ДВ. Что может повлиять на результат медиальной открывающей угол высокой тибальной остеотомии? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):233–241.

WHAT CAN INFLUENCE THE OUTCOME OF OPEN WEDGE HIGH TIBIAL OSTEOTOMY?

Valerii E. Bialik¹, Sergey A. Makarov¹, Maxim A. Makarov¹, Evgeny I. Bialik¹, Vadim A. Nesterenko¹, Maxim R. Nurmukhametov¹, Daniil V. Kapitonov¹, Anastasia A. Chernikova²

Objective – to assess the effect of patient-specific parameters (age, body mass index (BMI), stage of the knee osteoarthritis (KOA), the osteotomy gap size, concomitant medial opening angle high tibial osteotomy (MOWHTO) arthroscopic plastic (AP) and open chondroplasty (OCHP) on the development of complications and the outcome of the operation.

Materials and methods. The study included 76 patients who underwent MOWHTO. To study the influence of each of the parameters, comparison groups were created: 1) by age: patients younger and older than 60 years (45 versus 31); 2) by BMI: patients with BMI <30 kg/m² versus patients with a BMI from 30 to 40 kg/m² (35 versus 41); 3) by the osteotomy gap size: ≤ 10 mm and >10 mm (29 versus 47); 4) by stages of KOA: patients with stage I and II versus patients with stage III (43 versus 33); 5) patients with MOWHTO + AP of the knee or OCHP versus patients who underwent only MOWHTO (34 versus 42). To assess the result, we studied the change in pain intensity according to the visual analogue scale (VAS), as well as the state of the knee joint according to the Knee Society Score (KSS) scale before surgery and 1 year after MOWHTO.

Results. The development of complications had a weak direct relationship with stage III of the KOA ($r=-0.24$) and moderate strength a direct relationship with the osteotomy gap size >10 mm ($r=-0.42$). Age, BMI, the presence of concomitant AP of the knee or OCHP did not affect the development of complications. However, the number of complications was statistically significantly higher among patients with stage III and osteotomy gap size >10 mm relative to patients with stage II of the KOA ($p=0.03$) and patients with deformity correction ≤ 10 mm ($p=0.0002$). Age over 60 years and BMI <30 kg/m² had a direct weak relationship ($r=0.27$ and $r=0.23$) with the achievement

of a satisfactory result. An excellent result had a direct weak relationship with a BMI < 30 kg/m² and stages I–II of the KOA ($r=0.34$ and $r=0.31$), as well as a direct moderate strength relationship with an osteotomy gap size ≤ 10 mm ($r=0.46$). At the age of patients over 60 years, a satisfactory result was significantly more frequent compared with patients of young and middle age ($p=0.016$). 71.1% of excellent results were obtained in patients with a BMI < 30 kg/m² ($p=0.002$), and there were significantly more good and satisfactory results in the group of patients with a BMI > 30 kg/m² ($p=0.08$ and $p=0.04$). At stage III, an excellent result was obtained 3 times less frequently than in patients with stages I and II of the KOA ($p=0.004$). In patients with gap size ≤ 10 mm, excellent results were 1.5 times greater than in patients with a gap size > 10 mm ($p=0.00006$). There were no differences in the results in patients who underwent MOWHTO in isolation and in patients in whom MOWHTO was supplemented with AP of the knee or OCHP.

Conclusions. The development of complications is associated with stage III of the KOA and the need for correction (the osteotomy gap size) > 10 mm. The best result of MOWHTO can be obtained in patients under the age of 60 years, with a BMI < 30 kg/m² at stages I–II of the KOA and deformity correction within 10 mm. Concomitant AP of the knee or OCHP don't affect the development of complications and the outcome of the operation.

Key words: gap size, body mass index, high tibial osteotomy, stage III, knee osteoarthritis

For citation: Bialik VE, Makarov SA, Makarov MA, Bialik EI, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR, Kapitonov DV, Chernikova AA. What can influence the outcome of open wedge high tibial osteotomy?. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):233–241 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-233-241

Введение

Медиальная открывающая угол высокая тибиальная остеотомия (МОУВТО) – сустав-сберегающая операция, выполняемая при остеоартрите (ОА) коленного сустава (КС) I–III стадии с преимущественным поражением медиального отдела, сопровождающимся варусной деформацией и медиальным отклонением механической оси нижней конечности во фронтальной плоскости. Суть операции заключается в создании клина в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости с углом, открытым медиально, что позволяет поднять суставную поверхность медиального мыщелка большеберцовой кости и осуществить перенос механической оси нижней конечности с пораженного медиального отдела КС на интактный латеральный. По мнению авторского коллектива, такое перераспределение нагрузки приводит к снижению компрессионного давления и трения суставных поверхностей в медиальном отделе КС и как следствие – к уменьшению или полному купированию боли, замедлению прогрессирования ОА и улучшению функции КС.

В настоящее время хорошо известны отдаленные результаты МОУВТО. Так, по данным разных ученых, через 7–10 лет после операции у 81,7–91,0% пациентов отсутствует необходимость в эндопротезировании КС [1–4]. С другой стороны, эти данные демонстрируют, что за вышеуказанный промежуток времени у 9,0–18,3% пациентов происходит рецидив симптомов ОА, которые не удается купировать консервативными методами лечения, и эти пациенты подвергаются эндопротезированию КС.

Также, по данным абсолютного большинства исследователей, чьи труды посвящены результатам МОУВТО, можно сделать вывод о том, что у части больных развиваются осложнения (переломы латерального тибиального плато, несращения, потери коррекции), которые приводят к необходимости повторных вмешательств на КС в течение нескольких лет после МОУВТО [5–14]. Зарубежными авторами ранее изучалось влияние возраста, массы тела пациентов, стадии ОА КС, высоты остеотомического клина, а также способов восстановления локальных дефектов хряща на результат операции, однако единого мнения достигнуто не было [7, 15–37].

Поскольку в предыдущих публикациях мы дали подробное описание влияния особенностей хирургической техники на результат операции [38, 39], целью данного исследования стала оценка влияния возраста, индекса массы тела,

стадии остеоартрита коленного сустава, высоты остеотомического клина, а также сопутствующих медиальной открывающей угол высокой тибиальной остеотомии артротомической пластики коленного сустава и открытой хондропластики на развитие осложнений и результат операции.

Материалы и методы

В лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2005 по 2020 г. было выполнено 76 МОУВТО. Операцию выполняли в случае соответствия пациента следующим критериям: интенсивность боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 40 мм; изолированный ОА медиального отдела КС любой стадии без костных дефектов; варусная деформация КС в пределах 15° ; неэффективность предшествовавших консервативных методов лечения; отсутствие изменений или I–II стадия ОА в пателлофemorальном сочленении; интактный латеральный тибioфemorальный отдел КС; амплитуда движений $\geq 100^\circ$; высокая степень исходной функциональной активности пациента. МОУВТО не проводилась при наличии у больных тяжелых сопутствующих соматических заболеваний; предшествующей инфекции; пателлофemorального ОА III–IV стадии; ОА латерального тибioфemorального отдела любой стадии; ОА тазобедренного или голеностопного сустава II–IV стадии на стороне предполагаемой операции; индекса массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²; ограничении сгибания в КС $> 25^\circ$; ограничении разгибания в КС $\geq 10^\circ$; при отсутствии латерального мениска.

В 46 случаях МОУВТО была выполнена по методу, описанному P.J. Fowler в 2000 г. [40]. У этих больных фиксацию достигнутой коррекции осуществляли при помощи коротких пластин с фиксированным спейсером (Puddu I поколения – 5 операций; Puddu II поколения – 24 операции; Osteomed – 17 операций); костную пластику остеотомического клина выполняли при высоте последнего > 10 мм. Для этой цели были использованы: аутотрансплантат из крыла подвздошной кости (25 случаев) либо биодеградируемый остеозамещающий материал β -трикальцийфосфат (ChronOs Inject – 8 случаев, ChronOs в виде блоков – 6 случаев). У 7 пациентов костную пластику не выполняли (высота остеотомического клина ≤ 10 мм).

В 30 случаях МОУВТО была выполнена по разработанной нами хирургической технике с применением оригинального фиксатора [39]. Фиксацию достигнутой

коррекции во всех случаях осуществляли при помощи модульного спейсера, соединяющегося винтом с блокируемой пластиной с угловой стабильностью. Операция у этих больных выполнялась без костной пластики.

Для изучения влияния возраста, ИМТ, стадии ОА КС, а также высоты остеомиического клина, сопутствующих МОУВТО артроскопической пластики (АП) КС и открытой хондропластики (ОХП) на развитие осложнений и результат операции пациенты, оперированные по известной и предложенной нами методике, были объединены в одну группу (поскольку ни один из изучаемых факторов не влиял на выбор хирургической техники и способ фиксации достигнутой коррекции, но мог оказывать влияние на развитие осложнений и результат операции). В соответствии с изучаемым фактором все больные были разделены на группы сравнения по возрасту, ИМТ и высоте остеомиического клина (рис. 1).

Для изучения влияния возраста была использована возрастная классификация Всемирной организации здравоохранения. В соответствии с ней выделены группы пациентов молодого (25–44 года), среднего (45–59 лет), пожилого (60–74 года) и старческого (75–90 лет) возраста. Людей старше 90 лет в нашем исследовании не было. При формировании групп сравнения молодые были объединены с пациентами среднего возраста, а пожилые – с пациентами старческого возраста. Таким образом, разделение произошло по границе в 60 лет с преобладанием больных младшей возрастной категории. Для исследования влияния массы тела была использована классификация ИМТ, в соответствии с которой выделяют: выраженный дефицит массы тела (ИМТ $\leq 15,9$ кг/м²), недостаточную (ИМТ = 16–18,4 кг/м²), нормальную (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м²), избыточную (ИМТ = 25–29,9 кг/м²) массу тела, ожирение 1-й (ИМТ = 30–34,9 кг/м²), 2-й (ИМТ = 35–39,9 кг/м²), 3-й (ИМТ ≥ 40 кг/м²) степени. Пациентов с выраженным дефицитом и недостаточной массой тела, а также с ожирением 3-й степени в нашем исследовании не было. Соответственно, для сравнения были выделены две группы: пациенты с нормальными значениями ИМТ и предожирением и пациенты с ИМТ, соответствующим I–II степеням ожирения (от 30 до 39,9 кг/м²). Для изучения влияния высоты остеомиического клина больных разделили на две группы – с высотой ≤ 10 мм (малая высота клина) и > 10 мм (большая высота клина).

Для изучения влияния стадии ОА КС на развитие осложнений и результат операции была использована классификация Келлгрена – Лоуренса (Kellgren – Lawrence),

в соответствии с которой в нашем исследовании было 4 пациента с I стадией ОА КС, 39 пациентов со II стадией, 33 пациента – с III. Были созданы две группы сравнения: пациенты с I или II стадией ОА (43 КС) и с III стадией ОА (33 КС).

АП КС была выполнена в 31 случае при наличии положительных менисковых тестов. Во время выполнения артроскопии оценивали выявленные дефекты хряща в соответствии с классификацией Outerbridge. I стадия разволокнения хрящевой ткани выявлена у 3 пациентов, II стадия – у 8, III стадия – у 14, IV стадия – у 6 пациентов. В 11 случаях были обнаружены смежные дефекты медиальных мыщелков большеберцовой и бедренной костей. Несмотря на наличие положительных менисковых тестов у всех пациентов, которым выполнялась артроскопия, разрывы медиального мениска интраоперационно были обнаружены лишь в 13 (42%) случаях. Использовали следующие методы сопутствующей АП КС: абразивная хондропластика ($n=1$), парциальная резекция медиального мениска в пределах здоровых тканей ($n=7$), шов медиального мениска ($n=6$), нанесение микропереломов ($n=11$), парциальная резекция медиального мениска в пределах здоровых тканей + нанесение микропереломов ($n=6$).

В 3 случаях, когда размер дефекта хряща на медиальном мыщелке бедренной кости был равен 3–5 см², была выполнена артротомия с последующей ОХП. Для этого рассверливали область дефекта хряща спицами до выделения в полость сустава капель крови и костного мозга и далее закрывали область дефекта коллагеновой матрицей Chondro Guide.

Для изучения возможности получения лучших результатов операции нами был проведен анализ результатов изолированной МОУВТО (42 КС) и МОУВТО в сочетании с АП КС либо ОХП (34 КС).

Осложнения были выявлены у 20 (26,3%) пациентов, и разделены на интра- и послеоперационные. При этом у 5 пациентов, помимо первичного осложнения, возникали и дополнительные, являвшиеся следствием первичного (подробная информация об осложнениях, причинах их развития и способах их ликвидации представлена в наших предыдущих публикациях [38, 39]). Поскольку целью настоящей работы является оценка факторов, которые могут оказывать влияние на развитие осложнений, в данной статье будут рассмотрены только первично возникшие осложнения, включая 5 переломов латерального тибального плато, 3 из которых были интраоперационными

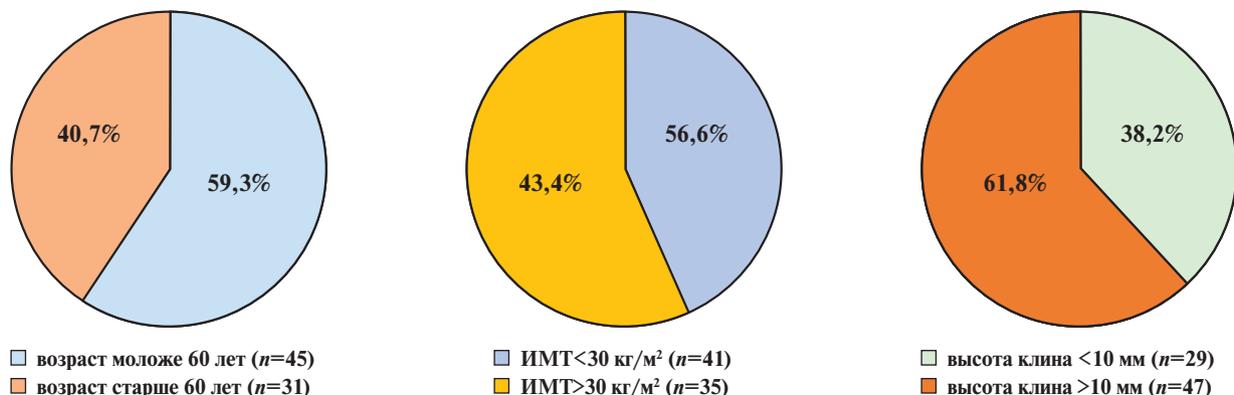


Рис. 1. Группы сравнения по возрасту, ИМТ, высоте остеомиического клина

Таблица 1. Оценка результатов лечения в зависимости от изменения интенсивности боли и показателей KSS

Результат	Боль по ВАШ (мм)	KSS (баллы)		
		ФС	ОС	Общий счет
Отличный	0–19	86–100	86–100	≥171
Хороший	20–39	71–85	71–85	141–170
Удовлетворительный	40–59	51–70	51–70	101–140
Неудовлетворительный	≥60	≤50	≤50	≤100

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; KSS – Knee Society Score; ФС – функциональный счет; ОС – объективный счет

и 2 возникли в послеоперационном периоде, 2 случая потери коррекции в отсутствие переломов и 13 случаев боли в области имплантированной пластины.

Оценка результатов была осуществлена на основании изменения интенсивности боли по ВАШ, а также функционального и объективного счета Knee Society Score (KSS). Критерии оценки результата представлены в таблице 1.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Для описательной части определяли частоту в процентах. Анализ исследуемых факторов был проведен при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение результатов у пациентов с осложнениями и без, а также попарное сравнение результатов в зависимости от исследуемых факторов выполнено при помощи критерия Пирсона χ^2 . Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Развитие осложнений было изучено в соответствии с распределением по изучаемым факторам. Полученные данные представлены в таблице 2.

Из представленных результатов следует, что развитие осложнений не зависит от возраста пациента, его массы тела, проведения сопутствующих АП КС или ОХП. Однако выполнение МОУВТО у пациентов с III стадией ОА КС и расклинивание большеберцовой кости более чем на 10 мм имеют статистически значимую связь с развитием осложнений. Более того, выполнение МОУВТО у пациентов с III стадией ОА КС сопряжено с повышением в 2,4 раза риска развития осложнений по сравнению

с МОУВТО, выполнявшейся при I–II стадиях заболевания (относительный риск (ОР) – 2,4; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,1–5,4; $p=0,03$). Необходимость коррекции деформации более 10 мм повышает риск развития осложнений в 11,7 раза по сравнению с пациентами, у которых коррекция деформации выполняется в пределах 10 мм (ОР=11,7; 95% ДИ: 1,7–83; $p=0,0003$).

Через 1 год после МОУВТО неудовлетворительных результатов не было. Всего было получено 38 (50,0%) отличных, 29 (38,2%) хороших и 9 (11,8%) удовлетворительных результатов.

Несмотря на то, что большинство пациентов с отличным и хорошим результатом были моложе 60 лет, это различие не достигало статистической значимости. В то же время среди пациентов с удовлетворительным результатом количество лиц старше 60 лет было статистически значимо больше, чем больных более молодого возраста (табл. 3). Это позволяет считать, что возраст старше 60 лет является одним из возможных факторов, негативно влияющих на результат МОУВТО.

Масса тела пациентов оказывает серьезное влияние на результат операции. 27 из 38 (71,1%) больных с отличным результатом имели нормальную массу тела ($p=0,002$). При этом следует отметить, что у пациентов с нормальными значениями ИМТ вероятность получения отличного результата МОУВТО в 2,1 раза выше, чем у пациентов с ожирением (ОР=2,1; 95% ДИ: 1,2–3,6; $p=0,005$). Большинство больных с хорошим результатом имели I–II степень ожирения, но это различие не достигало статистической значимости ($p=0,08$). Это показывает, что МОУВТО обеспечивает снижение интенсивности боли и улучшение функции КС независимо от массы тела, однако добиться лучших результатов лечения у больных с ожирением сложнее. У большинства пациентов

Таблица 2. Развитие осложнений в зависимости от исследуемых факторов

Осложнения	Исследуемые факторы										
	Возраст <60 лет (n=45)	Возраст ≥60 лет (n=31)	ИМТ ≤30 кг/м² (n=41)	ИМТ >30 кг/м² (n=35)	I–II стадии ОА КС (n=43)	III стадия ОА КС (n=33)	Высота клина ≤10 мм (n=29)	Высота клина >10 мм (n=47)	С АП КС или ОХП (n=34)	Без АП КС или ОХП (n=42)	
Есть (n=20)	n	9	11	8	12	7	13	1	19	9	11
	%	20,0%	35,5%	19,5%	34,2%	16,3%	39,4%	3,4%	40,5%	26,5%	26,2%
Нет (n=56)	n	36	20	33	23	36	20	28	28	25	31
	%	80,0%	64,5%	80,5%	65,8%	83,7%	60,6%	96,6%	59,5%	73,5%	73,8%
p	0,07		0,23		0,03		0,0002		0,83		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОА – остеоартрит; КС – коленный сустав; АП – артроскопическая пластика; ОХП – открытая хондропластика

Таблица 3. Влияние различных факторов на результат МОУВТО

Результат	Исследуемые факторы										
	n	Возраст <60 лет (n=45)	Возраст ≥60 лет (n=31)	ИМТ ≤30 кг/м ² (n=41)	ИМТ >30 кг/м ² (n=35)	I-II стадии ОА КС (n=43)	III стадия ОА КС (n=33)	Высота клина ≤10 мм (n=29)	Высота клина >10 мм (n=47)	С АП КС или ОХП (n=34)	Без АП КС или ОХП (n=42)
Отличная	n	25	13	27	11	28	10	23	15	20	18
	%	55,26%	41,94%	65,85%	31,43%	65,2%	30,3%	79,31%	31,91%	58,82%	42,86%
	p	0,24		0,002		0,004		0,00006		0,16	
Хороший	n	18	11	12	17	11	18	5	24	10	19
	%	40,0%	35,48%	29,27%	48,57%	25,5%	54,5%	17,24%	51,06%	29,41%	45,24%
	p	0,69		0,08		0,02		0,003		0,15	
Удовлетворительный	n	2	7	2	7	4	5	1	8	4	5
	%	4,44%	22,58%	4,88%	20,0%	9,3%	15,2%	3,45%	17,03%	11,77%	11,9%
	p	0,016		0,04		0,38		0,07		0,98	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОА – остеоартрит; КС – коленный сустав; АП – артроскопическая пластика; ОХП – открытая хондропластика

с удовлетворительным результатом также отмечалось ожирение ($p=0,04$).

При III стадии ОА отличный результат был получен у 30,3%, при I–II степени – у 65,2% пациентов ($p=0,004$). Кроме того, при I–II рентгенологических стадиях более чем в 2 раза увеличивается вероятность получения отличного результата (ОР=2,15; 95% ДИ: 1,23–3,77; $p=0,005$). Большинство больных с хорошим результатом имели III стадию ОА КС ($p=0,02$), однако частота удовлетворительных результатов в сравниваемых группах была сопоставима.

У пациентов с высотой остеомиического клина в пределах 10 мм вероятность получить отличный результат лечения в 2,5 раза выше, чем у больных, которым для устранения деформации необходимо расклинить большеберцовую кость более чем на 10 мм (ОР=2,5; 95% ДИ: 1,6–3,9; $p=0,0001$). В 24 из 29 случаев (82,8%) хороший результат был получен при высоте клина >10 мм ($p=0,003$). Статистически значимых различий по частоте удовлетворительного результата при высоте клина больше и меньше 10 мм выявлено не было, что может быть связано с недостаточной численностью групп больных.

АП КС и ОХП на результат МОУВТО существенно не повлияли.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену были выявлены умеренной силы прямая связь между развитием осложнений и высотой раскрытия остеомиического клина более 10 мм ($r=0,42$) и слабая прямая связь осложнений с наличием III стадии ОА КС ($r=0,24$). Возраст, ИМТ, а также выполнение сопутствующих АП КС и ОХП не коррелируют с развитием осложнений при МОУВТО.

Аналогичным образом была исследована корреляционная связь между достижением отличного, хорошего и удовлетворительного результатов и исследуемыми факторами. Показано, что возраст старше 60 лет и ИМТ >30 кг/м² имеют слабую прямую связь с удовлетворительным результатом ($r=0,27$ и $r=0,23$ соответственно). Хороший результат имеет слабую обратную корреляцию с I–II стадиями ОА КС ($r=-0,26$) и высотой раскрытия остеомиического клина менее 10 мм ($r=-0,33$). Отличный результат имеет слабую

прямую связь с ИМТ <30 кг/м² ($r=0,34$) и I–II стадиями ОА КС ($r=0,31$), а также умеренной силы прямую связь – с высотой раскрытия остеомиического клина менее 10 мм ($r=0,46$). Остальные изучаемые факторы не имеют связи с достижением какого-либо результата операции.

Обсуждение

Увеличение числа пациентов с ОА КС и выявление данного заболевания на ранней стадии обусловило необходимость увеличения числа операций, направленных на сохранение КС. Для того чтобы улучшить результаты лечения, необходимы грамотный отбор пациентов и четкое представление о том, в каких условиях МОУВТО приведет к улучшению состояния КС, а в каких, напротив, будет повышен риск осложнений, не позволяющих достигнуть ожидаемого результата.

В работах зарубежных исследователей было продемонстрировано, что у пациентов старше 56 лет результаты МОУВТО хуже, чем у пациентов более молодого возраста [16], а по данным А.Е. Staubli и соавт. [35], все осложнения, потребовавшие повторного хирургического вмешательства, возникли у пациентов старше 64 лет. В то же время другие авторы показали, что результат МОУВТО не зависит от возраста пациента [18, 36]. У наших больных возраст не влиял на развитие осложнений, однако у пациентов старше 60 лет удовлетворительные результаты встречались чаще, чем в молодом и среднем возрасте, что позволяет расценивать возраст старше 60 лет как один из факторов, ухудшающих результат операции.

По данным ряда авторов, вес пациентов влиял и на развитие осложнений, и на результат операции. Так, проведение МОУВТО у больных с ИМТ >30 кг/м² было связано с более частым развитием осложнений [28, 31] и худшими результатами, чем у пациентов с нормальными значениями индекса [30]. Другие исследователи пришли к выводу, что никакие пациент-специфические факторы не влияют на развитие осложнений и результат МОУВТО [7]. У наших больных с ИМТ ≥30 кг/м² осложнения встречались несколько чаще, но эти различия не достигали статистической

значимости. В то же время отличных результатов среди пациентов с ИМТ < 30 кг/м² было в 2 раза больше ($p=0,002$), тогда как удовлетворительные результаты в 4 раза чаще отмечались в группе пациентов с ожирением 1-й и 2-й степени ($p=0,04$). Добиться лучших результатов операции у таких больных было гораздо сложнее.

Как известно, абсолютное большинство случаев ОА КС сопровождается варусной деформацией КС. При этом по мере прогрессирования ОА происходит более быстрое уменьшение толщины хряща в медиальном отделе в сравнении с другими отделами КС. Это приводит к появлению и/или увеличению выраженности деформации и контрактуры структур внутреннего отдела КС с увеличением контактного давления в нем (причем последнее в большей степени зависит от величины деформации, нежели от толщины хряща) [41], а также к перерастяжению латерально расположенных мягких тканей (преимущественно, задне-латеральный угол), стабилизирующих КС. Таким образом, формируется порочный круг дальнейшего прогрессирования ОА КС. Поэтому устранение варусной деформации играет ключевую роль в замедлении прогрессирования ОА КС. Вероятно, именно с этим фактом связано получение хороших, в том числе отдаленных, результатов МОУВТО у пациентов с III стадией ОА КС [3, 37]. Однако при сравнении результатов МОУВТО у больных, оперированных на III–IV стадиях ОА КС, были достигнуты худшие результаты по сравнению с пациентами, имеющими начальные стадии процесса [1–4, 30, 37]. В нашем исследовании у пациентов с III стадией результаты также были хуже, чем у больных с I и II стадиями ОА КС. При этом отличные результаты были получены у 65,2% пациентов с I и II стадиями ОА КС и у 30,3% больных с III стадией ($p=0,004$). Такая разница по частоте отличных результатов МОУВТО на разных стадиях ОА КС может быть обусловлена необходимостью, в большинстве случаев, создания у большинства больных с III стадией ОА КС остеотомического клина большей высоты, нежели при I или II стадиях. По данным зарубежных исследователей и представленных нами результатов, высота остеотомического клина > 10 мм сопряжена с большим количеством осложнений (интра- и послеоперационные переломы латерального тибиаляного плато, потеря коррекции, замедленные сращения и несращения, боль в области имплантированной пластины) [8, 10, 13, 28–31, 34, 38, 39]. 19 из 20 случаев осложнений у наших пациентов возникли при высоте остеотомического клина > 10 мм ($p=0,0002$), а 13 из 20 осложнений наблюдались при выполнении МОУВТО у пациентов с III стадией ОА КС ($p=0,03$). Эти данные свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между III стадией ОА КС, высотой раскрытия остеотомического клина > 10 мм и развитием осложнений. Разумеется, не все случаи ОА КС III стадии сопровождаются варусной деформацией, требующей коррекции > 10 мм. В то же время у некоторых пациентов со II стадией ОА КС для устранения варусной деформации требуется расклинивание большеберцовой кости > 10 мм. Поэтому в нашем исследовании отмечалась разница в числе осложнений при III стадии ОА КС и высоте остеотомического клина > 10 мм. Решающее значение в данном случае имеет не III стадия ОА КС как таковая, а именно необходимость коррекции варусной деформации > 10 мм. Большее количество осложнений у таких пациентов повлияло и на полученные результаты.

Так, отличные результаты были получены у 79,31% пациентов с высотой остеотомического клина ≤ 10 мм и лишь у 31,91% – с высотой остеотомического клина > 10 мм ($p=0,00006$).

Как итог можно сделать вывод о том, что *лучший результат МОУВТО может быть получен у пациентов моложе 60 лет, с ИМТ < 30 кг/м², при I–II стадиях ОА КС и величине коррекции ≤ 10 мм*. Соответственно, для достижения лучших результатов МОУВТО мы рекомендуем выполнять данную операцию у пациентов с ранними стадиями ОА КС и необходимостью коррекции варусной деформации в пределах 10 мм. В случае необходимости коррекции варусной деформации > 10 мм имеет смысл выполнять шаровидную (dome-) остеотомию [42–44] либо постепенную коррекцию деформации при помощи аппарата Илизарова [45, 46].

Выполнение сопутствующих АП КС и ОХП не оказывало существенного влияния на число осложнений и результат МОУВТО, который оценивался через 1 год после операции.

В XXI веке сочетание МОУВТО с АП КС или ОХП было изучено многими ортопедами [15, 19–27, 32, 33]. Исследователи применяли различные методы АП КС: абразию, дебридмент, туннелизацию, нанесение микропереломов на поверхности дефектов хряща. Другие выполняли открытым способом аутологичную матрикс-индуцированную трансплантацию хондроцитов и единогласно пришли к следующим выводам:

1. Корреляция между степенью регенерации хрящевой ткани и клиническим результатом отсутствует [15, 19, 25, 32, 33].

2. Через 1–2 года после адекватно выполненной МОУВТО может быть достигнута частичная или полная регенерация хрящевой ткани, даже без стратегии регенерации хряща (применения хондропластики) [19, 20, 22, 24, 25, 32].

3. Главный эффект МОУВТО заключается в смещении механической оси нижней конечности на относительно сохранный латеральный отдел КС [21, 24, 33].

Первый вывод косвенно подтверждается результатами нашего исследования (повторную АС КС мы не выполняли, однако можно предположить, что степень регенерации хрящевой ткани у пациентов, которым была выполнена хондропластика, и в тех случаях, когда она не выполнялась, может различаться, в то время как результаты через 1 год были сопоставимы). Второй вывод объективно подтвердить мы не можем, поскольку повторную артроскопию КС не выполняли никому. Третий вывод фактически подчеркивает важность устранения деформации для купирования боли в КС при ОА, и полученные нами результаты его полностью подтверждают.

Y.G. Koh и соавт. [23] в проспективном исследовании сравнили введение обогащенной тромбоцитарной плазмы отдельно и в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками в КС в день операции, перед началом выполнения МОУВТО. Авторы описывают более выраженное уменьшение боли и лучшую регенерацию хрящевой ткани у пациентов второй группы. Однако по результатам мета-анализа, в котором сравнивали изолированно выполненную МОУВТО и МОУВТО в сочетании со стимуляцией костного мозга с помощью трансплантации стволовых клеток и инъекций гиалуроновой кислоты, O.S. Lee и соавт. [26] пришли к выводу, что эти процедуры практически

не оказывают влияния на клинический результат операции и динамику рентгенологических изменений.

Таким образом, данные литературы и собственные результаты показывают, что хондропластика, которая проводится с помощью АП, а также различные методы стимуляции хондрогенеза (аутологичная матрикс-индуцированная трансплантация хондроцитов, введение обогащенной тромбоцитами плазмы крови и/или мезенхимальных стволовых клеток) не вносят существенного вклада в достижение результата при МОУВТО. Купирование боли и улучшение функционального состояния КС происходит за счет снижения нагрузки на медиальный отдел КС при адекватно выполненной операции. При этом лучшие результаты МОУВТО могут быть получены на ранних стадиях ОА КС при расклинивании большеберцовой кости (коррекции деформации) в пределах 10 мм.

Выводы

1. Развитие осложнений МОУВТО ассоциировано с III стадией ОА КС и необходимостью коррекции (высотой раскрытия остеотомического клина) > 10 мм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sterett WI, Steadman JR, Huang MJ, Matheny LM, Briggs KK. Chondral resurfacing and high tibial osteotomy in the varus knee: Survivorship analysis. *Am J Sports Med.* 2010;38(7):1420-1424. doi: 10.1177/0363546509360403
- van Egmond N, van Grinsven S, van Loon CJ, Gaasbeek RD, van Kampen A. Better clinical results after closed- compared to open-wedge high tibial osteotomy in patients with medial knee osteoarthritis and varus leg alignment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(1):34-41. doi: 10.1007/s00167-014-3303-z
- Schuster P, Geßlein M, Schlumberger M, Mayer P, Mayr R, Oremek D, et al. Ten-year results of medial open-wedge high tibial osteotomy and chondral resurfacing in severe medial osteoarthritis and varus malalignment. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1362-1370. doi: 10.1177/0363546518758016
- Darees M, Putman S, Brosset T, Roumazielle T, Pasquier G, Migaud H. Opening-wedge high tibial osteotomy performed with locking plate fixation (TomoFix) and early weight-bearing but without filling the defect. A concise follow-up note of 48 cases at 10 years' follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(4):477-480. doi: 10.1016/j.otsr.2017.12.021
- Brouwer RW, Huizinga MR, Duijvenvoorden T, van Raaij TM, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, et al. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD004019. doi: 10.1002/14651858.CD004019.pub4
- Cotic M, Vogt S, Hinterwimmer S, Feucht MJ, Slotta-Huspenina J, Schuster T, et al. A matched-pair comparison of two different locking plates for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy: Peek-carbon composite plate versus titanium plate. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(7):2032-2040. doi: 10.1007/s00167-014-2914-8
- Dexel J, Fritzsche H, Beyer F, Harman MK, Lütznier J. Open-wedge high tibial osteotomy: incidence of lateral cortex fractures and influence of fixation device on osteotomy healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):832-837. doi: 10.1007/s00167-015-3730-5
- Goshima K, Sawaguchi T, Shigemoto K, Iwai S, Nakanishi A, Inoue D, et al. Large opening gaps, unstable hinge fractures, and osteotomy line below the safe zone cause delayed bone healing after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(4):1291-1298. doi: 10.1007/s00167-018-5334-3
- Jung WH, Chun CW, Lee JH, Ha JH, Kim JH, Jeong JH. Comparative study of medial opening-wedge high tibial osteotomy using 2 different implants. *Arthroscopy.* 2013;29(6):1063-1071. doi: 10.1016/j.arthro.2013.02.020
- Kim KI, Kim GB, Kim HJ, Lee SH, Yoon WK. Extra-articular lateral hinge fracture does not affect the outcomes in medial open-wedge high tibial osteotomy using a locked plate system. *Arthroscopy.* 2018;34(12):3246-3255. doi: 10.1016/j.arthro.2018.07.022
- Niemeyer P, Schmal H, Hauschild O, von Heyden J, Südkamp NP, Köstler W. Open-wedge osteotomy using an internal plate fixator in patients with medial-compartment gonarthrosis and varus malalignment: 3-year results with regard to preoperative arthroscopic and radiographic findings. *Arthroscopy.* 2010;26(12):1607-1616. doi: 10.1016/j.arthro.2010.05.006
- Roberson TA, Momaya AM, Adams K, Long CD, Tokish JM, Wyland DJ. High tibial osteotomy performed with all-PEEK implants demonstrates similar outcomes but less hardware removal at minimum 2-year follow-up compared with metal plates. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(3):2325967117749584. doi: 10.1177/2325967117749584
- Seo SS, Kim OG, Seo JH, Kim DH, Kim YG, Lee IS. Complications and short-term outcomes of medial opening wedge high tibial osteotomy using a locking plate for medial osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Relat Res.* 2016;28(4):289-296. doi: 10.5792/kssr.16.028
- Song EK, Seon JK, Park SJ, Jeong MS. The complications of high tibial osteotomy: Closing- versus opening-wedge methods. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(9):1245-1252. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.23660
- Bauer S, Khan RJ, Ebert JR, Robertson WB, Bredahl W, Ackland TR, et al. Knee joint preservation with combined neutralising high tibial osteotomy (HTO) and Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI) in younger patients with medial knee osteoarthritis: A case series with prospective clinical and MRI follow-up over 5 years. *Knee.* 2012;19(4):431-439. doi: 10.1016/j.knee.2011.06.005
- Bonasia DE, Dettoni F, Sito G, Blonna D, Marmotti A, Bruzzone M, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy for medial compartment overload/arthritis in the varus knee: Prognostic factors. *Am J Sports Med.* 2014;42(3):690-698. doi: 10.1177/0363546513516577
- Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, Goldhahn S, Lobenhoffer P. Outcome after high tibial open-wedge osteotomy:

2. Лучший результат МОУВТО может быть получен у пациентов в возрасте до 60 лет, с ИМТ < 30 кг/м², I–II стадией ОА КС и при коррекции деформации в пределах 10 мм.

3. Выполнение сопутствующей АП КС или ОХП не оказывает влияния на развитие осложнений и результат операции.

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.

Данная работа выполнена в рамках поисковой темы № АААА-А20-120040190010-0 «Разработка клеточных технологий и высокотехнологичных хирургических методов лечения больных ревматическими заболеваниями».

- A retrospective evaluation of 533 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(1):170-180. doi: 10.1007/s00167-012-2087-2
18. Goshima K, Sawaguchi T, Sakagoshi D, Shigemoto K, Hatsuchi Y, Akahane M. Age does not affect the clinical and radiological outcomes after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):918-923. doi: 10.1007/s00167-015-3847-6
 19. Jung WH, Takeuchi R, Chun CW, Lee JS, Jeong JH. Comparison of results of medial opening-wedge high tibial osteotomy with and without subchondral drilling. *Arthroscopy.* 2015;31(4):673-679. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.035
 20. Jung WH, Takeuchi R, Chun CW, Lee JS, Ha JH, Kim JH, et al. Second-look arthroscopic assessment of cartilage regeneration after medial opening-wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy.* 2014;30(1):72-79. doi: 10.1016/j.arthro.2013.10.008
 21. Kanamiya T, Naito M, Hara M, Yoshimura I. The influences of biomechanical factors on cartilage regeneration after high tibial osteotomy for knees with medial compartment osteoarthritis: Clinical and arthroscopic observations. *Arthroscopy.* 2002;18(7):725-729. doi: 10.1053/jars.2002.35258
 22. Kim CW, Seo SS, Lee CR, Gwak HC, Kim JH, Jung SG. Factors affecting articular cartilage repair after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee.* 2017;24(5):1099-1107. doi: 10.1016/j.knee.2017.06.001
 23. Koh YG, Kwon OR, Kim YS, Choi YJ. Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell treatment: A prospective study. *Arthroscopy.* 2014;30(11):1453-1460. doi: 10.1016/j.arthro.2014.05.036
 24. Koshino T, Wada S, Ara Y, Saito T. Regeneration of degenerated articular cartilage after high tibial valgus osteotomy for medial compartmental osteoarthritis of the knee. *Knee.* 2003;10(3):229-236. doi: 10.1016/s0968-0160(03)00005-x
 25. Kumagai K, Akamatsu Y, Kobayashi H, Kusayama Y, Koshino T, Saito T. Factors affecting cartilage repair after medial opening-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):779-784. doi: 10.1007/s00167-016-4096-z
 26. Lee OS, Lee SH, Mok SJ, Lee YS. Comparison of the regeneration of cartilage and the clinical outcomes after the open wedge high tibial osteotomy with or without microfracture: A retrospective case control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):267. doi: 10.1186/s12891-019-2607-z
 27. Lee OS, Ahn S, Ahn JH, Teo SH, Lee YS. Effectiveness of concurrent procedures during high tibial osteotomy for medial compartment osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138(2):227-236. doi: 10.1007/s00402-017-2826-4
 28. Miller BS, Downie B, McDonough EB, Wojtyls EM. Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy.* 2009;25(6):639-646. doi: 10.1016/j.arthro.2008.12.020
 29. Nelissen EM, van Langelaan EJ, Nelissen RGHH. Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: A failure analysis. *Int Orthop.* 2010;34:217-223. doi: 10.1007/s00264-009-0723-3
 30. Niemeyer P, Stöhr A, Köhne M, Hochrein A. Valgisierende Tibiakopfoesteotomie in öffnender Technik. *Operative Orthopädie Und Traumatologie.* 2017;29(4):294-305. doi: 10.1007/s00064-017-0509-5
 31. Meidinger G, Imhoff AB, Paul J, Kirshhoff C, Sauerschnig M, Hinterwimmer S. May smokers and overweight patients be treated with a medial open-wedge HTO? Risk factors for non-union. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(3):333-339. doi: 10.1007/s00167-010-1335-6
 32. Schuster P, Schulz M, Mayer P, Schlumberger M, Immendoerfer M, Richter J. Open-wedge high tibial osteotomy and combined abrasion/microfracture in severe medial osteoarthritis and varus malalignment: 5-year results and arthroscopic findings after 2 years. *Arthroscopy.* 2015;31(7):1279-1288. doi: 10.1016/j.arthro.2015.02.010
 33. Spahn G, Klinger HM, Harth P, Hofmann GO. Cartilage regeneration after high tibial osteotomy. Results of an arthroscopic study. *Z Orthop Unfall.* 2012;150(3):272-279. doi: 10.1055/s-0031-1298388
 34. Spahn G. Complications in high tibial (medial opening wedge) osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;124:649-653. doi: 10.1007/s00402-003-0588-7.song
 35. Staubli AE, De Simoni C, Babst R, Lobenhoffer P. TomoFix: A new LCP-concept for open wedge osteotomy of the medial proximal tibia – early results in 92 cases. *Injury.* 2003;34:55-62. doi: 10.1016/j.injury.2003.09.025
 36. Kohn L, Sauerschnig M, Iskansar S, Lorenz S, Meidinger G, Imhoff AB, et al. Age does not influence the clinical outcome after high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(1):146-151. doi: 10.1007/s00167-012-2016-4
 37. Hantes ME, Natsaridis P, Koutalos AA, Ono Y, Doxariotis N, Malizos KN. Satisfactory functional and radiological outcomes can be expected in young patients under 45 years old after open wedge high tibial osteotomy in a long-term follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(11):3199-3205. doi: 10.1007/s00167-017-4816-z
 38. Бялик ВЕ, Макаров СА, Бялик ЕИ, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Осложнения открывающей угол высокой тиббиальной остеотомии. Анализ причин и пути их устранения. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):215-224. [Bialik VE, Makarov SA, Bialik EI, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR. Complications of open wedge high tibial osteotomy. Analysis of the causes of complications and ways to eliminate them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):215-224 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-215-224
 39. Бялик ВЕ, Макаров СА, Алексеева ЛИ, Бялик ЕИ, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Сравнительный анализ результатов и осложнений двух методов выполнения открывающей угол высокой тиббиальной остеотомии. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):615-624. [Bialik VE, Makarov SA, Alekseeva LI, Bialik EI, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR. Comparative analysis of the results and complications of two methods of the open wedge high tibial osteotomy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):615-624 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-615-624
 40. Fowler PJ, Tan JL, Brown GA. Medial opening wedge high tibial osteotomy: How I do it. *Oper Tech Sports Med.* 2000;8(1):32-38. doi: 10.1016/s1060-1872(00)80022-2
 41. Мителева ЗМ, Снисаренко ПИ, Зеленецкий ИБ, Карпинский МЮ, Ярьско АВ. Исследование напряженно-деформированного состояния моделей коленного сустава в зависимости от величины варусной деформации и толщины суставного хряща. *Traum.* 2015;16(3):33-38. [Miteleva ZM, Snisarenko PI, Zelenetsky IB, Karpinsky MYu, Yaresko AV. Study of the stress-strain state of the knee joint models depending on the magnitude of the varus deformity and the thickness of the articular cartilage. *Trauma.* 2015;16(3):33-38 (In Russ.)].
 42. Krempey JF, Silver RA. Experience with the Maquet barrel-vault osteotomy. *Clin Orthop.* 1982;168:86-96.
 43. Кочергин ПГ, Корнилов НН, Куляба ТА, Воронкевич ИА, Землянская ЕА. Применение корригирующих остеотомий с компьютерной навигацией в лечении пациентов с деформирующим артрозом коленного сустава. Современные проблемы науки и образования. 2019;5. [Kochergin PG, Kornilov NN, Kulyaba TA, Voronkevich IA, Zemlyanskaya EA. The use of corrective osteotomies with computer navigation in the treatment of patients with deforming arthrosis of the knee joint. *Modern problems of science and education.* 2019;5 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29191> (Дата доступа: 15.12.2021).
 44. Karaismailoglu B, Kuyubasi SN, Karaismailoglu TN. Dome-shaped high tibial osteotomy with semi-circular Ilizarov pin fixator: Mid- to long-term results of a novel technique. *Knee.* 2020;27(5):1618-1626. doi: 10.1016/j.knee.2020.08.019
 45. Perusi M, Baietta D, Pizzoli A. Surgical correction of osteoarthritic genu varum by the hemicallotasis technique. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1994;80:739-743.

46. Артемьев АА, Ахпашев АА, Абакиров МД, Решетников АН, Шипулин АА, Гулулян ГГ, и др. Особенности применения внешнего остеосинтеза при коррекции варусной деформации нижних конечностей у пациентов с гонартрозом. *Клиническая практика*. 2020;11(4):31-40. [Artemiev AA, Akhpashev AA,

Abakirov MD, Reshetnikov AN, Shipulin AA, Gululyan GG, et al. Application of external osteosynthesis in correction of varus deformation of lower extremities in patients with gonarthrosis. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(4):31-40 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract34246

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>.

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Нурмухаметов М.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-6396>

Капитонов Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0454-0974>

Черникова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаясу (клиническое наблюдение)

Г.М. Койлубаева¹, А.Ш. Сарыбаев¹, А.М. Болотбекова¹, Т.В. Дубинина², Е.Л. Насонов², Ф.С. Джуженова¹, М.А. Чукубаев¹, З.Э. Турдукулов¹, К.А. Джайлобаева³

¹Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики 720040, Киргизская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина 720000, Киргизская Республика, Бишкек, ул. Киевская, 44

¹National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic 720040, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togoloka Moldo str., 3
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³V.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya str., 44

Контакты: Койлубаева Гулазик Маликовна, makmal@rambler.ru
Contacts: Gulazik Koilubaeva, makmal@rambler.ru

Поступила 30.12.2021
Принята 27.01.2022

Изучение роли интерлейкина 6 (ИЛ-6) в развитии хронического аутоиммунного воспаления привело к разработке инновационных методов лечения различных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в том числе артериита Такаясу (АТ). Учитывая важную роль ИЛ-6 в патогенезе АТ и его связь с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, тоцилизумаб (ТЦЗ) рекомендован в качестве препарата второй линии в случае неэффективности как глюкокортикоидов и базисных противовоспалительных препаратов, так и предшествующей терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α. В статье представлено собственное наблюдение успешного применения ТЦЗ у пациентки с АТ рефрактерного течения.

Ключевые слова: артериит Такаясу, интерлейкин 6, воспаление, тоцилизумаб, рефрактерность, активность, стеноз

Для цитирования: Койлубаева ГМ, Сарыбаев АШ, Болотбекова АМ, Дубинина ТВ, Насонов ЕЛ, Джуженова ФС, Чукубаев МА, Турдукулов ЗЭ, Джайлобаева КА. Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаясу (клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):242–248.

PERSISTENT EFFECT OF TOCILIZUMAB IN REFRACTORY TAKAYASU'S ARTERITIS (CLINICAL OBSERVATION)

Gulazik M. Koilubaeva¹, Akpay Sh. Sarybaev¹, Altynay M. Bolotbekova¹, Tatiana V. Dubinina², Evgeny L. Nasonov², Fatima S. Dzhusenova¹, Marat A. Chukubaev¹, Zamirbek E. Turdukulov¹, Klara A. Dzhalobaeva³

Study of the interleukin 6 (IL-6) role in chronic autoimmune inflammation has led to the development of innovative treatments for various autoimmune inflammatory rheumatic diseases, including Takayasu's arteritis (TAK). Given the important role of IL-6 in the pathogenesis of TAK and its association with high clinical and laboratory activity of the disease, tocilizumab (TCZ) is recommended as a second-line drug if both glucocorticoids and basic anti-inflammatory drugs are inefficient, and previous therapy with tumor necrosis factor-α (alpha) inhibitors.

The article presents our own observation of the successful use of TCZ in a patient with refractory TAK

Key words: Takayasu's arteritis, interleukin 6, inflammation, tocilizumab, refractoriness, activity, stenosis

For citation: Koilubaeva GM, Sarybaev ASH, Bolotbekova AM, Dubinina TV, Nasonov EL, Dzhusenova FS, Chukubaev MA, Turdukulov ZE, Dzhalobaeva KA. Persistent effect of tocilizumab in refractory Takayasu's arteritis (clinical observation) *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2): 242–248 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-242-248

Артериит Такаясу (АТ) относится к группе системных васкулитов и представляет собой хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [1]. Распространенность заболевания варьирует в зависимости от региона проживания и этнической принадлежности [2–7]. Так, например, в Европе и США заболеваемость АТ составляет от 0,4 до 2,6 случая, а в странах Азии – от 40 до 60 случаев на 1 млн взрослого населения [8, 9]. АТ чаще всего начинается на втором-третьем десятилетии жизни, болеют преимущественно лица женского пола (80–90%) [1, 2].

Проявления болезни, как правило, включают неспецифические симптомы со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, частые обмороки, транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт), опорно-двигательного аппарата (артралгии и/или артрит, миалгии, хромота), сердечно-сосудистой системы (одышка,

сердцебиение, боли в прекардиальной области, артериальная гипертензия), конституциональные проявления (анорексия, лихорадка, общая слабость, быстрая утомляемость). Частота представленных клинических признаков варьирует в зависимости от локализации пораженного сосуда, выраженности ишемических изменений и осложнений, степени прогрессирования заболевания [9]. Длительно текущее воспаление при АТ может привести к серьезным повреждениям артериального русла, включая утолщение аорты и ее основных ветвей, стеноз и/или окклюзию, формирование аневризм, а также образование тромбов, что может обуславливать нарушение функции кровоснабжаемых органов [2, 10].

При АТ определяется увеличение количества воспалительных Т-хелперных 17 (Th17) и 1 (Th1) клеток, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов: интерферона γ, фактора некроза опухоли α (ФНО-α),

интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, ИЛ-17А и ИЛ-18 [11–15]. ИЛ-6 обладает широким спектром воздействия на организм человека. Он способен активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. ИЛ-6, продуцируемый различными клетками, участвует в таких физиологических процессах, как миграция и активация моноцитов, остеокластов, а также синтез белков острой фазы воспаления [16]. ИЛ-6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела и иммуноглобулины, и подавлению образования Т-хелперных клеток. Нарушение регуляторных механизмов данных клеточных популяций может играть ключевую роль в формировании хронического аутоиммунного воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [17].

В патогенезе АТ фундаментальную роль играет гиперпродукция ИЛ-6, ассоциированная с высокой активностью заболевания [11, 12]. Внедрение в 2008 г. в клиническую практику моноклональных антител, ингибирующих активность ИЛ-6, является одним из новых и перспективных направлений в фармакотерапии пациентов с этим заболеванием [18]. Применение ингибиторов ИЛ-6 следует рассматривать в качестве потенциального и инновационного (off-label) метода лечения АТ при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к назначению глюкокортикоидов (ГК) и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [19–21].

Длительное применение ГК в качестве препаратов первой линии для лечения пациентов с АТ часто связано с серьезными неблагоприятными реакциями и рецидивами при снижении их дозировки или отмене [22]. Такие основные БПВП, как метотрексат (МТ), азатиоприн (АЗА), циклофосфамид (ЦФ) и микрофенолата мофетил (ММФ), рекомендованы лишь при резистентности АТ к терапии ГК [23, 24]. Однако стандартные цитостатические препараты в ряде случаев не обеспечивают достижения желаемого клинического и/или стероидсберегающего эффекта, что является показанием для назначения ингибиторов ФНО- α (инфликсимаба, адлимумаба, этанерцепта и др.) [25–28]. Согласно последним рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), ТЗЦ у больных АТ следует использовать в качестве препарата второй линии, при неэффективности ГК и БПВП, в том числе ингибиторов ФНО- α [29].

Представленное клиническое наблюдение применения тоцилизумаба (ТЦЗ) демонстрирует некоторые особенности течения АТ, трудности ведения больных АТ в реальной клинической практике при недостаточной эффективности ГК и стандартных БПВП. Решение о применении ТЦЗ было одобрено экспертной комиссией по ГИБП Национального центра кардиологии и терапии (НЦКТ) имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Пациентка С., 21 год (1991 г. р.), при первичном осмотре 16.02.2012 предъявляла жалобы на повышенную утомляемость, боли и слабость в нижних конечностях (НК), преимущественно при ходьбе, эпизоды повышения артериального давления (АД) с максимальными значениями до 150/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в дебюте заболевания (с начала сентября 2011 г.) в возрасте 20 лет беспокоили боли в икроножных мышцах, одышка при умеренных физических нагрузках. С 16.02.2012 по 27.02.2012 пациентка находилась на стационарном лечении в отделении ревматологии НЦКТ, где по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) выявлены признаки стеноза брюшной аорты (БА) и ее ветвей. Согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1990 г. в модификации В.К. Sharma [30, 31], верифицирован клинический диагноз: *АТ, IV анатомический тип, стадия активного сосудистого воспаления со склеротическими изменениями, с поражением БА и ее ветвей: критический стеноз (более 75%) инфраренального сегмента; стенотическое поражение левой почечной артерии, суставов (артралгии). Вазоренальная гипертензия (ВАГ).*

При объективном осмотре общее состояние больной было средней тяжести. Кожные покровы бледной окраски. Видимые слизистые оболочки и суставы без изменений. Периферических отеков нет. В легких дыхательные везикулярные, хрипов нет, частота дыханий (ЧД) – 16 в мин. Аускультативно отсутствовали патологические шумы в проекции экстракраниальных (сонных, над- и подключичных) артерий и в области сердца. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 уд./мин, пульсация на плечевых и лучевых артериях была сохранной, за исключением артерий НК: АД на правой и левой верхних конечностях (ВК) – 150/90 мм рт. ст., на НК АД не определялось. По данным лабораторных методов исследования было выявлено снижение уровня гемоглобина до 89 г/л (при норме до 120 г/л), тромбоцитоз – 450×10^9 /л (при норме 320×10^9 /л), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 43 мм/ч по Панченкову (при норме до 15 мм/ч), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 19,2 мг/мл (при норме до 5 мг/мл); в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи – без патологии; в суточном анализе мочи: белок – 98 мг, уровень сывороточного креатинина – 68 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 118 мл/мин. Терапия включала применение метилпреднизолона (МП) внутривенно (в/в) капельно (в общей суммарной дозе 1250 мг) и внутрь (24 мг/сут.), МТ по 10 мг/нед. с последующим увеличением дозы до 17,5 мг/нед., фолиевой кислоты – 5 мг/нед., амлодипина – 10 мг/сут., ацетилсалициловой кислоты (АЦС) – 100 мг/сут. С 14.05.2012 по 18.05.2012 пациентка обследовалась в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва) с целью определения тактики хирургического лечения, где по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с ангиографией была выявлена картина субтотального стеноза инфраренального сегмента БА, субтотального стеноза верхней брыжеечной артерии (ВБА), 50% стеноза левой почечной артерии (ПА) (рис. 1, 2).

Учитывая высокую активность воспалительного процесса (СРБ – 14,3 мг/л; СОЭ – 39 мм/ч), решением консилиума ведущих ангиохирургов ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского было принято отсрочить хирургическое вмешательство на БА до снижения лабораторных показателей активности. Продолжена терапия МТ в дозе 17,5 мг/нед., МП – 24 мг/сут., амлодипин – 10 мг/сут., АЦС – 100 мг/сут. С 18.06.2013 по 26.06.2013 пациентка

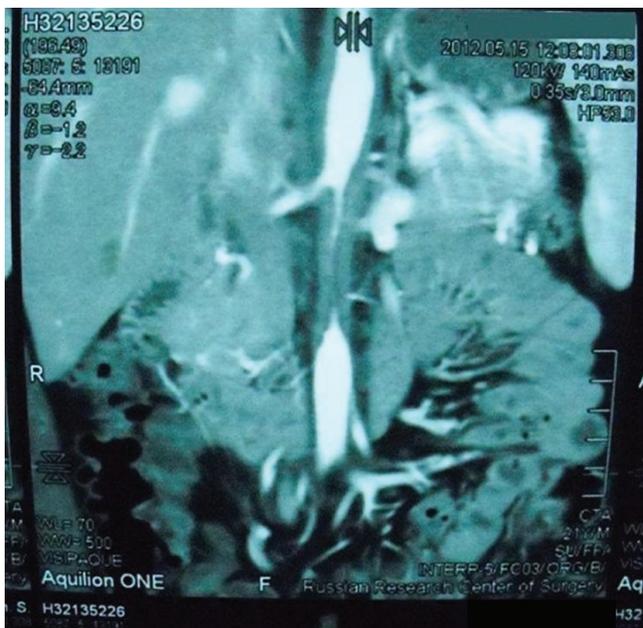


Рис. 1. Брюшная аортография с в/в болюсным контрастированием: стенки брюшной аорты в супра- и инфраренальном сегментах утолщены, с признаками субтотального стеноза в инфраренальном сегменте

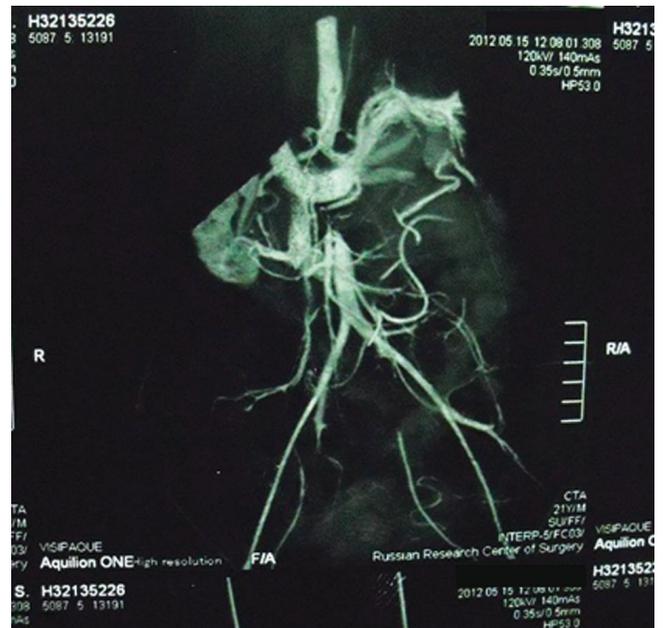


Рис. 2. 3D-реконструкция брюшной аортографии: признаки субтотального стеноза верхней брыжеечной артерии и 50%-го стеноза левой почечной артерии

находилась на стационарном лечении в НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД» (г. Москва), где при обследовании сохранялись лабораторные признаки активного воспалительного процесса: ИЛ-6 – 10,5 пг/мл (при норме менее 6,4 пг/мл), СРБ – 6,2 мг/л (при норме до 5 мг/л), СОЭ – 26 мм/ч (при норме до 15 мм/ч), тромбоцитоз – 531×10^9 /л (при норме до 320×10^9 /л), анемия (гемоглобин – 106 г/л). При УЗДГ артерий НК выявлено следующее: комплекс интима-медиа не утолщен; кровоток в артериях сохранен; в дистальных отделах артерий голени кровоток коллатерального типа, со сниженными скоростными характеристиками; в правой общей подвздошной артерии (ОПА) кровоток визуализировался, коллатерального типа; в левой ОПА кровоток не визуализировался. В заключении: во всех стандартных точках исследования артерий НК регистрировался коллатеральный кровоток, была выявлена картина субокклюзии дистального отдела аорты и окклюзии ОПА слева. При этом на МСКТ-артериографии сосудов НК отсутствовали признаки какого-либо стенотического и/или окклюзионного поражения (рис. 3).

АД на ВК – 150/90 мм рт. ст., АД на НК не определялось. Ревматологом из Университетской клинической больницы №3 (г. Москва) рекомендовано продолжить лечение МП в суточной дозе 16 мг (к этому времени доза препарата была снижена с 24 до 16 мг), МТ в дозе 15 мг/нед. в сочетании с лефлуномидом (ЛФ) в дозе 20 мг/сут. Решением консилиума ведущих специалистов НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД» было рекомендовано проведение открытого хирургического вмешательства на БА при наличии на тот момент противопоказаний к эндоваскулярному лечению (в связи с активностью воспалительного процесса). На 5-й день применения сочетанной цитостатической терапии МТ в дозе 15 мг/нед. и ЛФ в дозе 20 мг/сут. появились выраженные диспепсические явления, в связи с чем последний был отменен.



Рис. 3. МСКТ-артериография сосудов нижних конечностей: дистальные отделы поверхностной бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовой, малоберцовой артерий без поражения

04.10.2013 при повторной госпитализации в НЦКТ подтвержден диагноз АТ, IV анатомический тип, стадия активного сосудистого воспаления со склеротическими изменениями, тяжелое обострение, BVAS (Бирмингемский индекс активности васкулита, Birmingham Vasculitis Activity Score [32]) – 7 баллов, с поражением БА и ее ветвей (субтотальный стеноз инфраренального сегмента, субтотальный стеноз ВБА, 50%-й стеноз левой ПА), ВАГ. Решением экспертной комиссии по ГИБП была начата терапия тоцилизумабом в дозе 480 мг (из расчета 8 мг на 1 кг веса) в/в капельно 1 раз в 4 недели в сочетании с МП в дозе 16 мг/сут. и МТ – 15 мг/нед. Всего было проведено 6 инфузий ТЗМ (последнее введение – 06.03.2014). На тот момент пероральная доза МП составляла уже

3 мг/сут. (к 20-й неделе от начала терапии ТЦЗ), доза МТ была снижена до 10 мг/нед., продолжено лечение амлодипином в дозе 10 мг/сут. и АЦС – 100 мг/сут.

14.04.2014 пациентка была госпитализирована в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии (НЦССХ) им. А.Н. Бакулева РАМН (г. Москва), где при обследовании сохранялась анемия (гемоглобин – 96 г/л), количество тромбоцитов было в пределах нормальных значений – 235×10^9 /л, СОЭ – 3 мм/ч по Панченкову, СРБ – 0,06 мг/мл, ИЛ-6 – 4,4 пг/мл (при норме <7 пг/мл), в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи – без патологии. 18.04.2014 проведено аорто-аортальное шунтирование 14 мм политетрафторэтиленовым (ПТФЭ) эксплантатом от нижнегрудного к инфраренальному отделу БА, имплантация левой ПА в эксплантат. Послеоперационный период проходил без осложнений. По данным контрольной УЗДГ (25.04.2014): аорто-аортальный шунт и левая ПА были проходимы, определялись признаки стеноза в устье левой ПА. 28.04.2014 пациентка была выписана из НЦССХ с рекомендациями продолжить прием МП – 3 мг/сут., МТ – 10 мг/нед., фолиевой кислоты – 3 мг/нед., бисопролола – 2,5 мг/сут., АЦС – 100 мг/сут.

Через 4 месяца (01.08.2014) после проведения аорто-аортального шунтирования и пластики левой ПА клинические и лабораторные признаки активности АТ отсутствовали. При обследовании: гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты – 210×10^9 /л, СОЭ – 5 мм/ч, СРБ – 2 мг/мл, ИЛ-6 – 0,6 пг/мл (при норме до 10 пг/мл); в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи – без патологии. При объективном осмотре общее состояние было признано удовлетворительным; АД на ВК – 120/70 мм рт. ст., АД на НК – 130/80 мм рт. ст. Доза МП была снижена до 2 мг/сут. с последующей полной отменой через 1 месяц (02.09.2014). Доза МТ была снижена до 7,5 мг/нед. с последующей отменой через 2 месяца (04.12.2014). Продолжено лечение АЦС – 100 мг/сут. В последующем пациентка нерегулярно проходила амбулаторное обследование в НЦКТ.

20.03.2018 зарегистрирована первая беременность на сроке гестации 8 недель. В связи с отсутствием клинико-лабораторной активности и состоятельностью аорто-аортального шунта и имплантата левой ПА (по данным контрольной УЗДГ) консилиумом ведущих специалистов НЦКТ было принято решение о пролонгировании беременности, рекомендовано продолжить прием АЦС в дозе 100 мг/сут. 26.10.2018 в Городском перинатальном центре № 4 (г. Бишкек) на сроке гестации 39 недель проведено родоразрешение посредством кесарева сечения. Последующий период проходил без осложнений. После первого родоразрешения пациентке неоднократно разъяснялся высокий риск обострения и развития тяжелых осложнений при повторных беременностях; несмотря на это при плановом обследовании 03.09.2020 была диагностирована вторая беременность на сроке 12–13 недель. На момент осмотра пациентка активных жалоб не предъявляла. При объективном осмотре общее состояние больной было относительно удовлетворительным. При аускультации отсутствовали патологические шумы в проекции экстракраниальных артерий, БА и в области сердца. Ритм сердца правильный, ЧСС – 78 уд./мин, пульсация на плечевых и лучевых артериях была сохраненной, АД на правой и левой ВК – 140/90 мм рт. ст., АД на левой НК – 150/110 мм рт. ст., АД на правой

НК – 160/120 мм рт. ст. Гемоглобин – 115 г/л, тромбоциты – 350×10^9 /л, СОЭ – 20 мм/ч по Панченкову, СРБ – 4,5 мг/мл, ИЛ-6 – 0,85 пг/мл; биохимический анализ крови и общий анализ мочи – без патологии; в суточном анализе мочи белок – 80 мг, креатинин – 69 мкмоль/л, СКФ – 108 мл/мин. По данным контрольной УЗДГ: аорто-аортальный шунт был проходим; гемодинамически значимые изменения на ПА не обнаружены. Консилиумом ведущих специалистов НЦКТ с участием ангиоурологов было принято решение пролонгировать беременность в связи с отсутствием абсолютных показаний для ее прерывания. Для уточнения генеза артериальной гипертензии (АГ) и оценки состоятельности артериальных шунтов планировалась КТ-ангиография с контрастированием БА и ее ветвей с захватом ПА, проведение которой не представлялось возможным в связи с беременностью. Рекомендовано применение метилдопы 1000 мг/сут. с титрованием дозы препарата до максимальной суточной (2000–3000 мг), с добавлением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда (коринфар-ретард – до 60 мг/сут.) при стойкой АГ, а также продолжить прием АЦС в дозе 100 мг/сут.

05.02.2021 проведен повторный плановый осмотр пациентки на фоне беременности со сроком гестации 35 недель. При объективном смотре общее состояние больной было относительно удовлетворительным. АД на правой ВК – 110/60 мм рт. ст., АД на левой ВК – 110/70 мм рт. ст.; АД на правой НК – 140/100 мм рт. ст., АД на левой НК – 140/110 мм рт. ст. Гемоглобин – 103 г/л, тромбоциты – 365×10^9 /л, СОЭ – 25 мм/ч по Панченкову, СРБ – 5,32 мг/мл, ИЛ-6 – 0,79 пг/мл; биохимический анализ крови и общий анализ мочи – без патологии. Пациентка на тот момент принимала метилдопу – 2000 мг/сут. и АЦС – 100 мг/сут. 01.03.2021 в Городском перинатальном центре № 4 (г. Бишкек) на сроке беременности 39 недель проведено второе родоразрешение путем кесарева сечения. Последующий период проходил без осложнений. В последующем пациентка не явилась на амбулаторный осмотр, несмотря на неоднократные рекомендации о необходимости проведения контрольной МСКТ-панаортографии с контрастированием для оценки состоятельности артериальных шунтов и выявления новых возможных очагов стенотического поражения.

Обсуждение

Терапия рефрактерного АТ в реальной клинической практике до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой. Применение ГК при этом заболевании не всегда бывает эффективным, даже при их длительном использовании, а при попытке снижения дозы преднизолона (ПЗ) часто наблюдаются рецидивы заболевания с прогрессированием сосудистых и ишемических осложнений. ГК являются препаратами первой линии для лечения пациентов с АТ, развитие неблагоприятных реакций на фоне гормональной терапии является серьезным препятствием для длительного ее проведения.

У пациентов с АТ наблюдается повышенная экспрессия Th1- и Th17-цитокинов [14]. В то же время ГК снижают концентрацию только Th1-цитокинов, не влияя на уровень Th17-цитокинов, уровень которых напрямую зависит от провоспалительного эффекта ИЛ-6. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует продукцию не только Th17-клеток,

но и трансформирующего фактора роста β и ИЛ-1 β , которые при АТ играют ключевую роль в формировании хронического аутоиммунного воспаления. Поэтому использование ингибиторов ИЛ-6 является перспективным методом лечения АТ, позволяющим воздействовать на различные звенья патогенеза заболевания.

Согласно данным ряда исследований, у большинства пациентов с АТ, имеющих множественное поражение сосудов со стойкой клинико-лабораторной активностью, с частыми тяжелыми обострениями и рефрактерностью к ГК развиваются необратимые сосудистые повреждения (критические стенозы, окклюзии и аневризмы), требующие проведения своевременного реконструктивного хирургического вмешательства [33, 34].

Представленный клинический случай демонстрирует громадный потенциал применения ТЦЗ в лечении пациентов с рефрактерным течением АТ. В течение 89 месяцев после начала антицитокиновой терапии наблюдались полная клинико-лабораторная ремиссия и отсутствие рецидивов заболевания, что обеспечило возможность проведения аорто-аортального шунтирования и пластики левой ПА.

Впервые успешное применение ТЦЗ при АТ было описано N. Nishimoto и соавт. [18] у пациентки 20 лет с активным, резистентным и рецидивирующим течением АТ. Клиническая картина у нее была обусловлена выраженными стенозическими изменениями общих сонных, левой подключичной, правой брахицефальной артерий, восходящего и нисходящего отделов аорты. На фоне терапии ТЦЗ купировались все клинические симптомы (каротидиния, частые эпизоды обморочного состояния, боли в области сердца), улучшились лабораторные показатели (через 39 месяцев от начала применения ТЦЗ нормализовался уровень ИЛ-6). Доза ПЗ была снижена с 60 до 7,5 мг/сут.

В первом японском двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) изучалась эффективность ТЦЗ при АТ с мониторингом всех клинико-лабораторных параметров и частоты рецидивов заболевания [19]. В этой работе эпизоды рецидивов болезни оценивались по 5 установленным категориям, включая объективные и субъективные клинические проявления, содержание белков острой фазы воспаления. Авторы старались избегать излишней лучевой нагрузки, связанной с проведением повторных ангиографий, поэтому для оценки эффективности ТЦЗ и диагностики рецидивов заболевания инструментальные методы визуализации не использовались. Обязательным условием в ходе этих исследований было снижение дозы ГК до минимально возможной. Так, фоновая пероральная доза ПЗ снижалась на 10% в неделю до 0,1 мг/кг/сут. уже с 4-й недели от начала терапии ТЦЗ. В нашем клиническом случае снижение дозы МП было начато с 8-й недели. МП был полностью отменен к 44-й неделе, а МТ – к 46-й неделе от начала терапии ТЦЗ. В упомянутом выше РПКИ положительный клинический эффект ТЦЗ был обусловлен подавлением синтеза и активности ИЛ-6, а не действием препарата на острофазовые показатели, что подтверждается данными нашего клинического наблюдения: снижение уровня СРБ и СОЭ отмечалось уже через 16 месяцев от начала терапии ГК в сочетании с МТ, а нормализация концентрации ИЛ-6 регистрировалась только после 26 месяцев лечения ГК и МТ и через 6 месяцев от начала применения ТЦЗ (с разницей в 20 месяцев). Нормальный уровень

ИЛ-6 и лабораторных показателей воспалительной активности сохранялся на протяжении 89 месяцев динамического наблюдения.

В задачи исследования N. Abisrog и соавт. [35] не входило снижение дозы ГК и БПВП в группе пациентов, получавших ТЦЗ. При этом отсутствие рецидивов заболевания на фоне лечения ТЦЗ наблюдалось значительно чаще (в 75% случаев), чем в группе плацебо (в 25% случаев).

Y. Nakaoka и соавт. [24] оценивали безопасность и эффективность ТЦЗ у пациентов с АТ, не отвечающих на традиционную терапию ГК и БПВП. Так, 4 пациента с АТ, у которых была выявлена резистентность к ГК, получали ТЦЗ по 8 мг/кг в/в капельно 1 раз в 4 недели на протяжении 24 месяцев и более (от 24 до 51 месяца). В этом исследовании оценивались клинические симптомы, содержание ИЛ-6 и сывороточных белков острой фазы (СРБ, амилоидного белка А), терапевтическая доза ГК, необходимая для поддержания ремиссии; использовалась визуализация пораженных сосудов с помощью КТ или магнитно-резонансной (МР) ангиографии. У всех пациентов был получен хороший клинический ответ с быстрой нормализацией уровня белков острой фазы. Средняя доза ПЗ была снижена с 21,3 до 1,5 мг/сут. При этом уровень ИЛ-6 после нескольких инфузий ТЦЗ оставался повышенным у всех пациентов. В дальнейшем он постепенно снижался в течение разного времени. Наряду со снижением уровня ИЛ-6 у двух пациентов отмечалось уменьшение степени утолщения стенок пораженных артерий (по данным МР-ангиографии). Никаких неблагоприятных реакций, связанных с применением ТЦЗ, не наблюдалось. В этой небольшой выборке пациентов с рефрактерным АТ терапия ТЦЗ сопровождалась хорошей эффективностью и удовлетворительной переносимостью.

О высокой эффективности ТЦЗ (85%) при АТ сообщается в ряде других исследований, где удалось снизить дозу ГК до минимальной или полностью отменить гормональные препараты у каждого десятого, а также БПВП – у каждого второго пациента [36–38].

В представленном нами клиническом наблюдении у больной с тяжелым поражением БА в виде субтотального стеноза инфраренального сегмента и ВБА, 50%-го стеноза левой ПА, со стойкой ВАГ терапия ТЦЗ позволила достичь и сохранить длительную клинико-лабораторную ремиссию заболевания (в течение 89 месяцев) с быстрым снижением дозы и полной отменой ГК и МТ, а также провести сложную хирургическую реконструктивную операцию на БА. Кроме того, на фоне ремиссии две беременности на полном сроке (39 недель) завершились благополучным рождением, что является приоритетной задачей для любой молодой женщины с таким серьезным ИВРЗ, как АТ [39]. Отсутствие данных инструментальных методов визуализации (контрольной КТ-ангиографии), которые позволяли бы получить более полную информацию о результатах лечения, к сожалению, было обусловлено низкой комплаентностью больной.

Таким образом, предварительные результаты представленных зарубежных исследований с небольшой выборкой больных АТ и наше собственное наблюдение позволяют говорить о целесообразности проведения крупных РПКИ на большом клиническом материале для разработки официальных рекомендаций по применению ингибиторов ИЛ-6 в лечении пациентов с рефрактерным АТ, нуждающихся в данной терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. PMID: 23045170
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: A review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-486. doi: 10.1136/jcp.55.7.481
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):1008-1011. doi: 10.1093/rheumatology/kep153
- Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(2):89-99.
- 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
- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey – Clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S59-S64.
- Karageorgaki ZT, Bertias GK, Mavragani CP, Kritikos HD, Spyropoulou-Vlachou M, Drosos AA, et al. Takayasu arteritis: Epidemiological, clinical, and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52): S33-S39.
- 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
- Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from cross-country research in Japan: Age and sex specificity. *Circulation.* 2015;132:17019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547
- Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(10):1806-1814. doi: 10.1093/rheumatology/keq167
- Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: A guide for therapeutic decisions? *Circulation.* 1999;100(1):55-60. doi: 10.1161/01.cir.100.1.55
- Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(5):545-548. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
- Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: Search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89): S32-S35.
- Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(5):1353-1360. doi: 10.1002/art.39037
- Kong X, Sun Y, Ma L, Chen H, Wei L, Wu W, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl 97): S21-S27.
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуноопосредованных 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Чой Э. Второе поколение ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 – новая веха в ревматологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(23). [Nasonov EL, Lila AM, Choi E. The second generation of interleukin 6 receptor inhibitors is a new milestone in rheumatology. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(23) (In Russ.)]. URL: https://umedp.ru/articles/vtoroe_pokolenie_ingibitorov_receptorov_interleykina_6_novaya_vekha_v_revmatologii_obshcherossiyski.html (Дата доступа: ##.##.2022)
- Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):1197-1200. doi: 10.1002/art.23373. PMID: 18383395
- Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):348-354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
- Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:211-217. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265
- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):578-582. doi: 10.1002/art.1780370420
- Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2003;30(8):1793-1798.
- Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(11):1871-1875. doi: 10.1007/s10067-007-0596-z
- Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J.* 2013;54(6):405-411. doi: 10.1536/ihj.54.405
- Mekinian A, Néel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Société Nationale Française de Médecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):882-886. doi: 10.1093/rheumatology/ker380
- Clifford A, Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: An update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:7-15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000004
- Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, et al.; French Takayasu Network. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2015;132(18):1693-1700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(7):1079-1083. doi: 10.1002/acr.21636
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit 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
30. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-1134. doi: 10.1002/art.1780330811
 31. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54(Suppl): S141-S147. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88783-3
 32. Luqmani R. Evaluation of vasculitis disease activity in Europe. *Eur J Intern Med.* 2001;12(5):401-402. doi: 10.1016/s0953-6205(01)00158-3
 33. Maksimowicz-McKinnon K, Clark T, Hoffman G. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1000-1009. doi: 10.1002/art.22404
 34. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013;168:3-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.022
 35. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O; Club Rhumatismes et Inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1143-1149. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019
 36. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(11):1720-1729. doi: 10.1002/acr.21750
 37. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: A novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):151-156. doi: 10.1093/rheumatology/ker296
 38. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, Echeverri AF, Mejía M, Bonilla-Abadía F, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(3): 125-129. doi: 10.1097/RHU.0000000000000098
 39. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):536-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548

Койлубаева Г.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>
Сарыбаев А.Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2172-9776>
Болотбекова А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>
Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Джузенова Ф.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4810-4875>
Чукубаев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5842-5066>
Турдукулов З.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-264X>
Джайлобаева К.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0770-5121>

Фосфопеническая форма остеомалации у пациента с опухолью, продуцирующей фактор роста фибробластов 23

А.С. Пушкарёва, Е.Е. Биби́к, А.К. Еремкина, М.В. Дегтярев, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

The National Medical Research Center for Endocrinology 117036, Russian Federation, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11

Контакты:

Пушкарёва Анастасия Станиславовна,
 npushkareva96@mail.ru
 Contacts:
 Anastasia Pushkareva,
 npushkareva96@mail.ru

Поступила 15.12.2021
 Принята 04.03.2022

Онкогенная остеомалация является орфанным заболеванием, в основе которого лежит гиперпродукция фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) опухолями, что приводит к нарушениям минерализации костного матрикса. Характерными лабораторными изменениями являются гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, гиперфосфатурия, снижение индекса тубулярной реабсорбции фосфатов. В качестве основного метода лечения применяют хирургическое удаление источника избыточной секреции ФРФ23, при невозможности или неэффективности оперативного лечения используют препараты фосфора, кальция, витамина D. В статье представлен клинический случай поэтапной диагностики и лечения заболевания у пациента с хроническим болевым синдромом и множественными переломами костей.

Ключевые слова: остеомалация, опухоль, гипофосфатемия, перелом, FGF-23

Для цитирования: Пушкарёва АС, Биби́к ЕЕ, Еремкина АК, Дегтярев МВ, Мокрышева НГ.

Фосфопеническая форма остеомалации у пациента с опухолью, продуцирующей фактор роста фибробластов 23. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):249–255.

PHOSPHOPENIC FORM OF OSTEOMALACIA IN A PATIENT WITH FGF23 PRODUCING TUMOR

Anastasia S. Pushkareva, Ekaterina E. Bibik, Anna K. Eremkina, Mikhail V. Degtyarev, Natalia G. Mokrysheva

Oncogenic osteomalacia is an orphan disease caused by the overproduction of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in tumors, which leads to impaired bone matrix mineralization. Typical laboratory changes are hypophosphatemia, increased alkaline phosphatase, hyperphosphaturia, and decreased tubular phosphate reabsorption index. Surgery is the treatment of choice to eliminate an excessive production of FGF23. If surgical intervention is ineffective or impossible, preparations of phosphorus, calcium, vitamin D are prescribed. We present a clinical case of the stage-by-stage diagnosis and treatment of the patient with chronic pain syndrome in the bones and multiple fractures.

Key words: osteomalacia, tumor, hypophosphatemia, fracture, FGF23

For citation: Pushkareva AS, Bibik EE, Eremkina AK, Degtyarev MV, Mokrysheva NG. Phosphopenic form of osteomalacia in a patient with FGF23 producing tumor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):249–255 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-249-255

Введение

Остеомалация – это метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации костного матрикса у взрослых [1].

Фосфопеническая остеомалация (ФО) опухолевого генеза, также известная как онкогенная остеомалация, представляет собой редкий паранеопластический синдром, развивающийся вследствие избыточной секреции фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) мезенхимальными опухолями [2].

При гиперпродукции ФРФ23 происходит интернализация натрий-фосфатных ко-транспортеров, что снижает почечную реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах извитых канальцев почек и приводит к гипофосфатемии [3].

В литературе описано менее 1000 случаев онкогенной ФО, однако данные об истинной распространенности и заболеваемости отсутствуют ввиду сложности диагностики и редкости данного заболевания [4].

Первое описание опухолевой остеомалации принадлежит R.A. McCance, который в 1947 г. удалил 15-летней пациентке с тяжелыми скелетными деформациями, страдавшей в течение 2 лет болями в костях и мышцах, васкуляризованный фрагмент бедренной кости с гигантскими клетками [5], после чего наблюдалось обратное развитие костных изменений. Однако на момент публикации автор не связывал развитие остеомалации с опухолью. Впервые взаимосвязь подобных клинических симптомов с наличием опухолевого образования отметил A. Prader в 1957 г. на примере «гигантоклеточной гранулемы» в ребре [5].

В Российской Федерации описания ФО единичны [6, 7]. Нами ранее был описан случай ФО у пациента с мезенхимальной опухолью в области правого коленного сустава, у которого имелось выраженное снижение минеральной плотности кости, нарушение углеводного обмена, гипертония, акне, множественные мелкие элементы на боковых поверхностях языка, в которых подозревали нейрофибромы, что требовало проведения

дифференциальной диагностики с другими эндокринопатиями [6].

ФРФ23-продуцирующие опухоли в равной степени поражают мужчин и женщин и развиваются обычно в возрасте 40–45 лет [4]. Основной метод лечения онкогенной остеомалации – хирургический. При невозможности оперативного лечения или неполной резекции образования ввиду его анатомического расположения применяют медикаментозную терапию препаратами фосфора, кальция, активными метаболитами витамина D.

В статье представлен клинический случай поэтапной диагностики ФО с последующим хирургическим удалением мезенхимальной опухоли.

Клинический случай

Пациент Ж., 54 года, впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на выраженную постоянную боль в области позвоночника, ребер, в правом плечевом суставе, тазобедренных, голеностопных суставах левой нижней конечности, а также на боль и жжение в левой стопе, ограничение самостоятельного передвижения, слабость.

Мужчина более 20 лет работал сварщиком в закрытых помещениях. Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету (у матери), значимую костную патологию у родственников отрицал. Также длительное время у пациента отмечалась артериальная гипертензия.

Боли в левой стопе и спине стали беспокоить с 49 лет, предшествующие травмы отсутствовали. В дальнейшем отмечалось прогрессирование симптомов, появились трудности при ходьбе. С 54 лет стал передвигаться с использованием трости. В связи с выявленным переломом 3-го грудного позвонка была выполнена вертебропластика. По результатам обследования диагностированы недостаточность витамина D, двусторонний остеоартрит тазобедренных суставов 1-й степени,

протрузии межпозвоночных дисков L2–S1, спондилоартроз крестцового отдела позвоночника.

Принимая во внимание хронические боли в костях и повышение скорости оседания эритроцитов, мужчина консультирован гематологом с целью исключения миеломной болезни. По результатам анализа мочи на белок Бенс-Джонса и трепанобиопсии подвздошной кости данных, свидетельствующих о гематологическом заболевании, не получено.

В течение 3 лет пациент регулярно получал антирезорбтивную терапию бисфосфонатами внутрь и парентерально. На фоне лечения, по данным рентгеновской денситометрии, сохранялась остеопения в области шейки бедренной кости (до $-1,3$ SD по T-критерию) и в поясничном отделе позвоночника, однако возникали новые низкотравматичные переломы.

В сентябре 2020 г. пациент находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении городской больницы по месту жительства, где на основании повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) был заподозрен нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза (табл. 1). При ультразвуковом исследовании определялись нижние околощитовидные железы (слева – 0,59 см, справа – 0,66 см). Однако при скинтиграфии данных, свидетельствующих о наличии новообразования в области околощитовидных желез, получено не было. По данным скинтиграфии костей всего тела с ^{99m}Tc-Пирфотехом визуализировались очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в задних отрезках 9–11-го ребер справа, в левой лонной кости. Отмечалось повышенное накопление РФП в плечевых, локтевых, коленных суставах, в левой пяточной кости.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России пациент получал колекальциферол 2000 МЕ в сутки, карбонат кальция 1000 мг в сутки, различные нестероидные противовоспалительные

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациента Ж.

	Кальций общий, ммоль/л (норма – 2,15–2,55 ммоль/л)	Кальций ионизированный, ммоль/л (норма – 1,0–1,29 ммоль/л)	Кальций скорректированный на альбумин, ммоль/л (норма – 2,15–2,55 ммоль/л)	Фосфор, ммоль/л (норма – 0,74–1,52 ммоль/л)	ПТГ, пг/мл (норма – 15–65 пг/мл)	Витамин D, нг/мл	Щелочная фосфатаза, ммоль/л (норма – 40–150 ммоль/л)	Кальций в сут. моче, ммоль/сут. (норма – 2,5–8,0 ммоль/сут.)	Фосфор в сут. моче, ммоль/сут. (норма – 13–42 ммоль/сут.)	Тубулярная реабсорбция фосфатов, %
2018 г.	–	–	–	–	81	21	286	–	–	–
Сентябрь 2020 г.	–	1,12	–	0,51	439,9	35,5	115	1,66	–	–
Ноябрь 2020 г.	2,02	–	1,94	0,27	224,3	32,3	111	5,28	24,69	70,75
Январь 2021 г.	2,24	–	2,06	0,41	46,46	26,6	–	–	40,67	66
Март 2021 г.	2,1	–	–	0,44	–	–	352	–	–	–
Апрель 2021 г.	2,25	1,04	–	0,5	4,75 пмоль/л (1,6–6,9 пг/мл)	–	–	–	–	–
Июнь 2021 г.	2,45	1,17	–	0,68	–	–	–	–	–	–

Примечание: полужирным выделены низкие показатели фосфора и тубулярной реабсорбции фосфатов; ПТГ – паратиреоидный гормон



Рис. 1. Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Множественные компрессионные переломы тел Th3, Th4, Th6–Th8, Th10–Th12, L1–L3 (II степени), Th9 (III степени)

средства – ежедневно, трамадол по 100 мг – периодически, при выраженной боли.

При осмотре рост составил 165 см (снижение роста на 12 см за жизнь), масса тела – 73 кг, индекс массы тела – 26,8 кг/м². Обращали на себя внимание грудной кифоз, ограничение движения в поясничном отделе позвоночника, правом плечевом суставе, тазобедренных и голеностопных суставах, укорочение левой нижней конечности

В ходе обследования выявлены повышение содержания ПТГ, гипокальциемия, нормокальциурия, недостаточность витамина D, что соответствовало вторичному гиперпаратиреозу (ВГПТ) вследствие нарушения метаболизма витамина D. В отделении инициирована терапия альфа-кальцидолом по 1 мкг в сутки, увеличена доза карбоната кальция до 1500 мг в сутки с положительной динамикой в виде значимого снижения уровня ПТГ до 88,7 пг/мл, нормализации содержания альбумин-скорректированного кальция крови. В анализах крови неоднократно фиксировалась выраженная гипофосфатемия на фоне нормальной скорости клубочковой фильтрации (табл. 1). С целью исключения тубулопатии исследована концентрация основных электролитов в моче – отклонений не выявлено. Отмечалось снижение индекса реабсорбции фосфатов до 70% (при норме 85–95%). При рентгенографии были подтверждены множественные компрессионные переломы тел Th3, Th4, Th6–8, Th10–Th12, L1–L3 (II степени), Th9 (III степени), переломы левой большеберцовой и малоберцовой костей, верхней ветви лонной кости справа, нижних ветвей лонных костей, крыла подвздошной кости, ребер (рис. 1). Клиническая картина (гипофосфатемия в сочетании с низким тубулярным индексом реабсорбции фосфатов, множественные низкотравматичные переломы) и анамнестические данные (начало заболевания во взрослом возрасте) позволили заподозрить онкогенную ФО. Выявлено повышение уровня ФРФ23 в крови (С-терминальный фрагмент) до 36,12 пмоль/л (271,6 пг/мл).

В рамках комплексной топической диагностики ФРФ23-секретирующей опухоли на первом этапе проведены радионуклидные исследования: остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc-Технефором и соматостатин-рецепторная сцинтиграфия всего тела с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc-Тектритидом (рис. 2, 3).



Рис. 2. Сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc-Технефором. Очаги умеренной гиперфиксации РФП – в проекции задних отрезков 6-го, 8–11-го ребер справа, верхней ветви левой лонной кости (ближе к вертлужной впадине), левой большеберцовой кости, обоих коленных суставов, костей свода правой стопы. Очаг интенсивного накопления РФП – в проекции левой пяточной кости

По данным сцинтиграфии костей скелета определялись очаги умеренной гиперфиксации РФП в местах всех низкотравматичных переломов. Очаговое накопление ^{99m}Tc-Тектритида отмечено только в левой пяточной кости, в связи с чем для уточнения характера патологических изменений данной локализации проведены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) левой стопы (рис. 3, 4). При МСКТ выявлена деструкция пяточной кости левой стопы с формированием патологического перелома с небольшим смещением, на этом фоне в центральных отделах пяточной кости визуализировалась зона неоднородной плотности с преобладанием мягкотканного компонента размером 37×33 мм. На T1-взвешенных МРТ определялась обширная зона гипоинтенсивного сигнала размером 57×30 мм с наличием участка разрежения костной ткани 13×10 мм (рис. 5).

С учетом всех полученных данных локализация патологического ФРФ23-образования более вероятно соответствовала левой пяточной кости. Пациент консультирован травматологом, рекомендовано хирургическое лечение. В предоперационном периоде больному назначена терапия препаратами фосфора – до 2160 мг в сутки, карбоната кальция – 1500 мг в сутки, увеличена доза альфакальцидола до 4 мкг в сутки, колекальциферола – до 7000 МЕ в сутки. На фоне лечения пациент субъективно

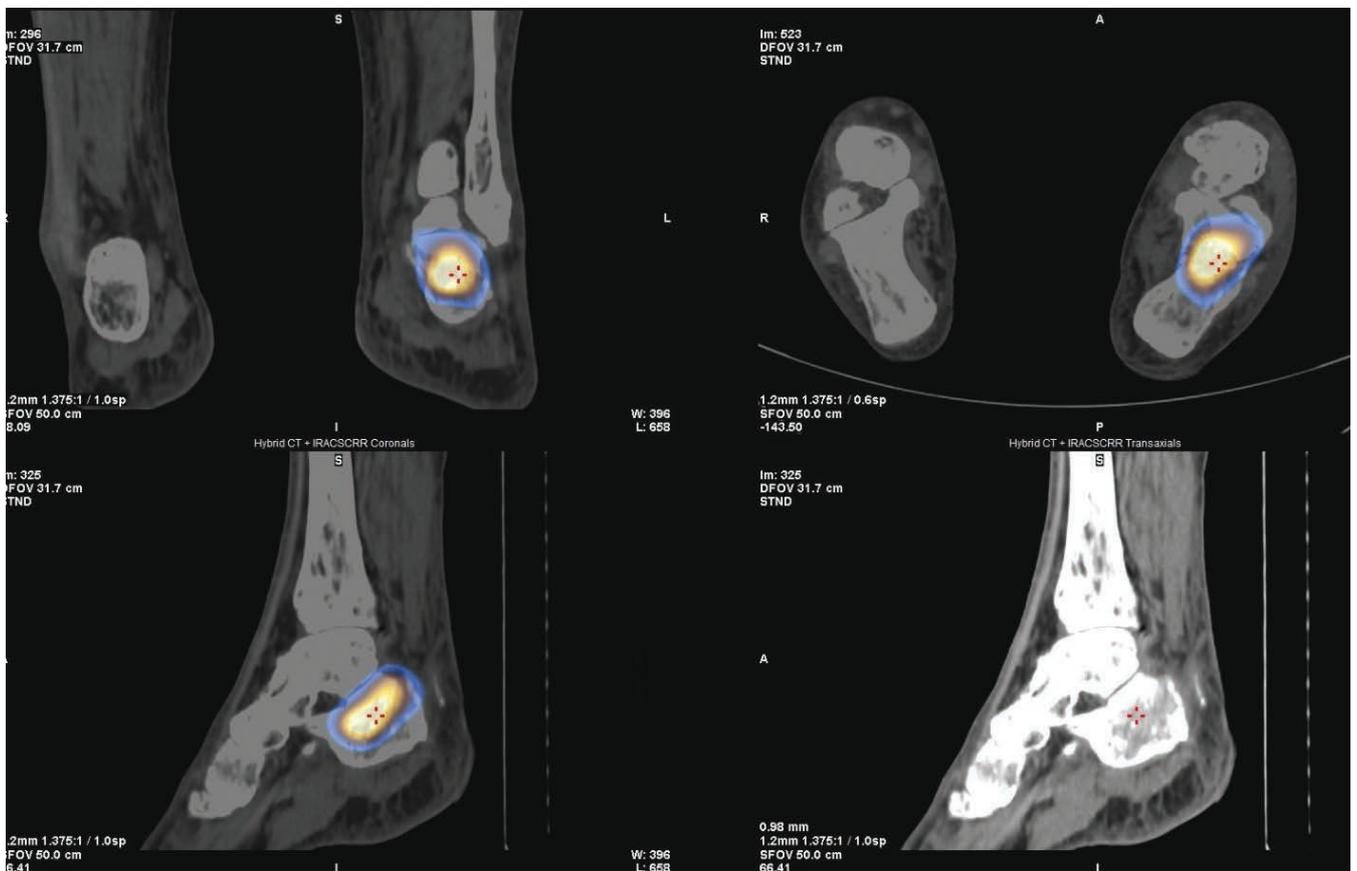


Рис. 3. Соматостатин-рецепторная скинтиграфия всего тела и ОФЭКТ/КТ нижних конечностей с ^{99m}Tc -Тектротидом. Очаговое накопление РФП в левой пяточной кости

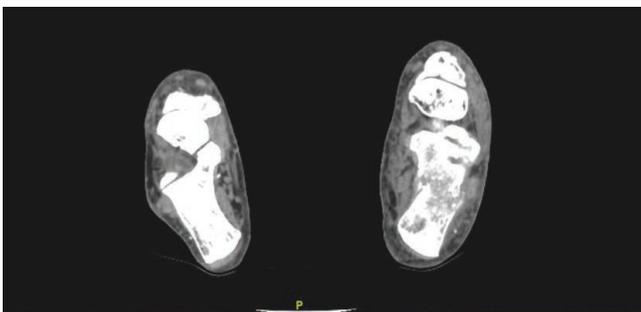


Рис. 4. МСКТ стоп с контрастным усилением. Зона неоднородной плотности с преобладанием мягкотканного компонента размером 37×33 мм

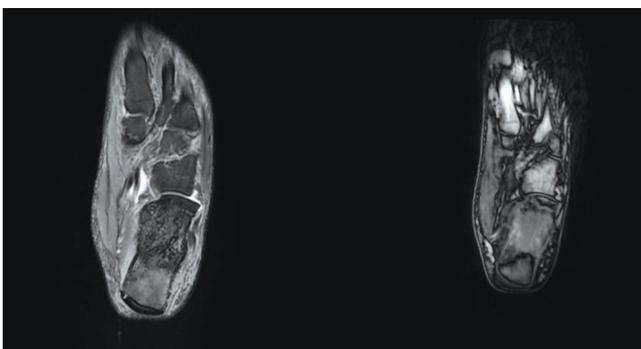


Рис. 5. МРТ стоп с контрастным усилением. Зона гипоинтенсивного сигнала 57×30 мм с наличием участка разрежения костной ткани 13×10 мм

отмечал улучшение самочувствия в виде уменьшения общей слабости.

В марте 2021 г. в специализированном учреждении проведена трепанобиопсия патологического очага левой пяточной кости. По данным гистологического исследования выявлены метаболические изменения и признаки кавернозной гемангиомы, не исключающие фосфатурическую мезенхимальную опухоль. Учитывая сложность клинического случая, локализацию опухолевого процесса, высокий риск прогрессирования и метастазирования опухоли, данные рентгенографии, МСКТ, МРТ, радионуклидной диагностики, отсутствие в настоящее время альтернативных методов лечения, врачебным консилиумом принято решение о необходимости хирургического иссечения ФРФ23-секретирующего образования. Пациенту выполнена миопластическая ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети голени. В послеоперационном периоде у мужчины наблюдались гипокальциемия и гипофосфатемия, однако субъективно он отмечал улучшение самочувствия. При выписке назначены препараты активного метаболита и нативного витамина D, карбоната кальция. Пациент направлен на протезирование левой нижней конечности по месту жительства. При динамическом наблюдении на фоне проводимой терапии достигнута нормокальциемия при сохранении умеренной гипофосфатемии, что свидетельствует о персистирующем течении заболевания. После окончания реабилитационных мероприятий пациенту рекомендовано повторное комплексное обследование для определения дальнейшей тактики лечения.

Обсуждение

Причинами приобретенной гипофосфатемии могут быть ФО, повреждение почечных канальцев тяжелыми металлами или лекарственными препаратами (такими как аминогликозидные антибиотики), тяжелый хронический дефицит витамина D, первичный или вторичный гиперпаратиреоз [8]. В представленном клиническом случае описаны трудности диагностики и особенности лечения ФО.

При поступлении в отделение выявленная гипокальциемия и недостаточность витамина D были расценены как проявления ВГПТ, что было подтверждено при проведении функциональной пробы с альфакальцитолом. При нормальном функционировании почек гипокальциемия, обусловленная дефицитом витамина D, сопровождается гипофосфатемией и увеличенным почечным клиренсом фосфатов, обусловленным компенсаторным ВГПТ вследствие гипокальциемической стимуляции секреции ПТГ, экспрессии гена ПТГ и пролиферации клеток околотитовидных желез [9]. При гиперпаратиреозе, как правило, наблюдается мягкая гипофосфатемия, содержание фосфора редко опускается ниже 0,6 ммоль/л [10].

После адекватной насыщающей терапии колекальциферолом и нормализации уровня ПТГ обращало на себя внимание сохранение выраженной гипофосфатемии, позволившей заподозрить у пациента сопутствующую патологию. Длительное пребывание в состоянии гипофосфатемии привело к ярко выраженной остеомалации с множественными низкотравматичными переломами, деформацией левой нижней конечности и формированием синдрома хронической боли. Основными проявлениями ФО служат боли в костях, переломы в области тел позвонков или шейки бедра, возникающие при минимальной травме, а также генерализованная слабость мышц [11]. При длительном течении онкогенной остеомалации у взрослых могут развиваться деформации скелета, включая искривление позвоночника, деформацию грудной клетки и костей таза, реже — длинных трубчатых костей. Дополнительно могут возникать расстройства психоэмоциональной сферы [7].

Неспецифический характер симптомов заболевания препятствует его раннему распознаванию, и время от появления первых признаков до постановки диагноза составляет в среднем $2,9 \pm 2,3$ года. Наиболее часто пациентов ведут с такими ошибочными диагнозами, как грыжа межпозвоночного диска, спондилоартрит и остеопороз [12]. У нашего пациента диагноз был установлен только спустя 6 лет после первичного обращения. Рентгеновская денситометрия не позволяет различить снижение минеральной плотности ткани, вызванное остеомалацией и остеопорозом. Наличие таких симптомов, как мышечная слабость, боли в костях, затруднение при ходьбе, которые не соответствуют диагнозу остеопороза, и возникновение псевдопереломов, должно насторожить клинициста в отношении альтернативного диагноза [13].

Проводимая у пациента Ж. антирезорбтивная терапия затрудняла оценку лабораторных параметров, способствовала прогрессированию ВГПТ, еще большему снижению концентрации фосфора крови и уменьшению костного ремоделирования в целом. А. Betlachin и соавт. [14] описали временное повышение уровня ФРФ23 до 287 Ед/мл (при норме <180 Ед/мл) и выраженную гипофосфатемию

до 0,9 мг/дл (0,29 ммоль/л; норма — 2,3–4,4 мг/дл) у пациента после инфузии золедроновой кислоты в отсутствие мезенхимальной фосфатурической опухоли. Авторы предположили, что причиной этих нарушений стала значимая гипокальциемия и гипофосфатемия вследствие инфузии золедроновой кислоты, развитие ВГПТ с активацией секреции ФРФ23. Таким образом, временное повышение уровня ФРФ23 носило скорее не патологический, а физиологический характер.

К характерным лабораторным признакам ФО, наблюдаемым и у нашего пациента, относятся гипофосфатемия (0,33–2,2 мг/дл или 0,1–0,7 ммоль/л), значительное повышение активности щелочной фосфатазы и гиперфосфатурия. Уровень сывороточного кальция чаще всего остается в пределах нормы, иногда возможна гипокальциурия [6]. Обращают на себя внимание низкие, неопределяемые концентрации $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D_3 при нормальных показателях его предшественника $25(\text{OH})$ -витамина D_3 [6]. У пациента Ж. также определялась недостаточность витамина D_3 , вероятно, сочетанной этиологии — алиментарной и вследствие гиперсекреции ФРФ23. С одной стороны, ФРФ23 подавляет экспрессию *Cyp27b1* (1 α -гидроксилазы), с другой стороны — стимулирует экспрессию *Cyp24* (24-гидроксилазы). Это разнонаправленное влияние снижает образование активной формы витамина D и усиливает ее инактивацию, что еще больше усугубляет дефицит фосфатов за счет снижения их всасывания в кишечнике [15]. Уровень ФРФ23, который должен быть низким на фоне гипофосфатемии, при онкогенной ФО может быть повышен [4]. Увеличение концентрации ФРФ23 более 30 пг/мл позволяет заподозрить наличие ФРФ23-опосредованной гипофосфатемии [4]. Однако повышение сывороточного уровня ФРФ23 отмечается далеко не всегда [6]. Содержание ФРФ23 у нашего больного (271,6 пг/мл) в 9 раз превышало указанное выше пограничное значение, что подтверждало диагноз ФО.

Ключевую роль в диагностике ФО в данном случае сыграло определение тубулярной реабсорбции фосфатов, которая составила 66%. При гиперпродукции ФРФ23 происходит интернализация натрий-фосфатных котранспортеров, приводящая к снижению реабсорбции фосфатов в проксимальных отделах извитых канальцев почек [3].

Мезенхимальная фосфатурическая опухоль, подтвержденная гистологически у больного Ж., встречается крайне редко; как правило, выявляется мезенхимальная опухоль иной природы: остеосаркома, гемангиоэпителиома, гигантоклеточная опухоль или прочие первичные костные опухоли [5]. По имеющимся данным, в 53% случаев опухоли находили в различных костях скелета, в 45% случаев — в мягких тканях или даже внутрикожно [16]. Чаще всего опухоль располагается в нижних конечностях (40–55%), в связи с чем многие авторы подчеркивают важность сканирования всего тела от головы до ног, включая конечности, которые обычно не входят в стандартную область диагностики онкологических заболеваний [17]. С учетом отсутствия видимых опухолевых образований у нашего пациента мы провели многокомпонентную топическую диагностику, включая соматостатин-рецепторную скинтиграфию всего тела и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектронидом.

Методы молекулярной визуализации являются наиболее эффективными при выявлении мезенхимальных фосфатурических опухолей. До 79% таких опухолей экспрессируют на своей поверхности соматостатиновые рецепторы.

Поэтому они эффективно выявляются радиотрейсерами для ОФЭКТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в которых используются аналоги соматостатина: ^{99m}Tc -Тектротид, ^{111}In -октреотид (в России в настоящее время не производится), ^{68}Ga -DOTATATE. Нет явных доказательств преимущества какого-то одного из указанных РФП по сравнению с другими, поэтому выбор метода визуализации зависит от доступности препарата в конкретном лечебном учреждении. Помимо соматостатин-рецепторных РФП, также используют ПЭТ/КТ с метаболическим радиофармпрепаратом ^{18}F -FDG, однако его специфичность оценивается на уровне 50–60% [18].

В отличие от наследственных форм гипофосфатемии, опосредованной ФРФ23, полное удаление или разрушение мезенхимальной опухоли при ФО приводит к нормализации биохимических показателей с реминерализацией скелета [4]. Однако хирургическое лечение представляет определенные трудности ввиду особенностей роста и расположения опухолей. Даже доброкачественные фосфатурические опухоли не инкапсулируются, растут с инфильтрацией в окружающую соединительную ткань или костные трабекулы, что подчеркивает важность широкого хирургического интраоперационного доступа для полноценной резекции образования и предотвращения рецидива [4]. Послеоперационная реминерализация скелета начинается незамедлительно, но для значительного клинического улучшения может потребоваться не менее одного года [7].

Лабораторные послеоперационные показатели пациента Ж. свидетельствуют о персистенции заболевания/гипофосфатемии, несмотря на субъективное улучшение самочувствия. X. Li и соавт. [19] при ретроспективном исследовании 230 больных ФО в 7% случаев отмечали рецидив заболевания, средний срок до его возникновения составил 33 месяца. В качестве факторов риска рецидива рассматриваются женский пол, опухоли позвоночника, опухоли костной ткани, злокачественные новообразования и низкий предоперационный уровень фосфора в сыворотке [19].

Одним из наиболее новых и перспективных средств для лечения неоперабельных опухолей, ассоциированных с ФО, является моноклональное антитело к ФРФ23 – бурсумаб (KRN23). Ингибирование ФРФ23 бурсумабом приводит к усилению реабсорбции фосфатов в почках, повышению уровня фосфора и активного витамина D в сыворотке крови [20]. Препарат активно используют при невозможности радикального излечения онкогенной остеомалиции, развитии рецидива или персистенции заболевания. В Российской Федерации препарат в настоящее время не зарегистрирован. На ежегодном собрании Американского общества изучения костного и минерального метаболизма (ASBMR, American Society for Bone and Mineral Research) 2017 года J. de Beur и соавт. [21] представили данные открытого клинического исследования II фазы бурсумаба с поиском оптимальной дозы у 15 пациентов с ФО опухолевого генеза. Предварительные данные показали, что лечение бурсумабом в течение 24 недель способствует повышению сывороточного уровня фосфора, $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D_3 и тубулярной реабсорбции фосфатов, а также увеличению силы нижних конечностей.

Для пациентов, которым не может быть выполнена хирургическая резекция образования, рекомендуется лечение с использованием препаратов фосфора (в дозе

15–60 мг/кг в сутки, разделенной на 4–6 приемов) и кальцитриола (по 15–60 нг/кг в сутки) [7]. Однако такое лечение часто сопровождается неблагоприятными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта и может приводить к ятрогенному нефрокальцинозу. При проведении данной терапии необходим регулярный мониторинг сывороточного уровня фосфора, кальция, паратгормона, щелочной фосфатазы, соотношения кальция и креатинина в моче. Целью медикаментозной терапии является поддержание уровня фосфора в сыворотке крови на нижней границе приемлемого для возраста диапазона, сывороточного кальция, ПТГ и щелочной фосфатазы – в пределах нормальных значений, отношения кальция в моче к креатинину мочи – менее 0,2 [7]. В данном клиническом случае в процессе обследования и подготовки к хирургическому лечению наш пациент получал препараты фосфора, кальция, витамина D с незначительной положительной динамикой.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает важность и необходимость адекватной маршрутизации и своевременной диагностики пациентов с синдромом хронической боли в костях. ФО является орфанным заболеванием, однако с ним может столкнуться врач любой специальности. Своевременность диагностики ФО определяет исход заболевания: от возможности излечения до паллиативных способов помощи пациентам. Первый важный шаг, который часто упускается из виду при оказании первичной медико-санитарной помощи, но должен выполняться при необъяснимых переломах, болях в костях и слабости – это оценка уровня фосфора в сыворотке крови. Гипофосфатемия в сочетании с переломами костей подозрительна в отношении ФО и требует незамедлительной оценки почечной реабсорбции фосфатов. Фосфатурические опухоли, как правило, имеют небольшие размеры, могут локализоваться в различных органах и тканях, что требует применения расширенной топической диагностики, включая комбинацию функциональных и топографо-анатомических методов исследования. После резекции опухоли обычно следует быстрое снижение уровня ФРФ23 и исчезновение ассоциированных симптомов. Но могут встречаться опухоли с агрессивными характеристиками (местным инвазивным ростом, метастазированием и поздними рецидивами), при которых хирургическое лечение оказывается безуспешным. В таких случаях применяется симптоматическая терапия препаратами фосфора, кальция и витамина D. В случаях персистенции, рецидива заболевания, невозможности проведения адекватного хирургического лечения представляется перспективной терапия моноклональным антителом к ФРФ23 бурсумабом.

Конфликт интересов

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

Согласие пациента

Пациент дал письменное информированное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

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 указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи, согласно международным

критериям авторства 1–4. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhatt AA, Mathews SS, Kumari A, Paul TV. Tumour-induced osteomalacia. *Hong Kong Med J*. 2014;20(4):350.e1-2. doi: 10.12809/hkmj133981
- Попова ИЮ, Гребенникова ТА, Тюльпаков АН, Куликова КС, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ. Редкие генетические заболевания костной ткани: клиническое наблюдение семьи с несовершенным остеогенезом и фосфопенической формой остеомалиции. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):28-33. [Popova IYu, Grebennikova TA, Tiulpakov AN, Kulikova KS, Rozhinskaya LY, Belaya ZE. Rare genetic diseases of the bone tissue: the case of a family with osteogenesis imperfecta and X-linked hypophosphataemia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(1):28-33 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo9756
- Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284(4):977-981. doi: 10.1006/bbrc.2001.5084
- Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):128-142. doi: 10.1007/s00223-020-00691-6
- Булычева ИВ, Близняков ОП, Родионова СС, Буклемишев ЮЕ, Белая ЖЕ. Онкогенная остеомалиция/фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Клиническое наблюдение. Обзор литературы. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2019;1:28-32. [Bulycheva IV, Bliznyukov OP, Rodionova SS, Buklemishev YE, Belaya ZhE. Oncogenic osteomalacia/phosphaturic mesenchymal tumor. Clinical observation. Literature review. *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin*. 2019;1:28-32 (In Russ.)].
- Еремкина АК, Мирная СС, Горбачева АМ, Паневин ТС, Воронкова ИА, Мокрышева НГ. Случай гипофосфатемической остеомалиции опухолевого генеза. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):220-227. [Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, Panevin TS, Voronkova IA, Mokrysheva NG. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):220-227 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12472
- Гребенникова ТА, Умярова ДШ, Слэшук КЮ, Дегтярев МВ, Родионова СС, Румянцев ПО, и др. Фосфопеническая остеомалиция опухолевого генеза: клинический случай. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(4):24-28. [Grebennikova TA, Umiarova DS, Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rodionova SS, Romyantsev PO, et al. Tumor-induced osteomalacia: A clinical case report. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(4):24-28 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo10264
- Chen DW, Clines GA, Collins MT, Douyon L, Choksi PU. A rare cause of atraumatic fractures: Case series of four patients with tumor-induced osteomalacia. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6:12. doi: 10.1186/s40842-020-00101-8
- Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):639-656. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.006
- Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: An evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(3):136-148. doi: 10.1038/nprneph0124
- Аврунин АС. Остеопороз и остеомалиция – клинико-диагностические проблемы. *Травматология и ортопедия России*. 2014;20(4):68-76. [Avrunin AS. Osteoporosis and osteomalacia – clinical and diagnostic problems. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;20(4):68-76 (In Russ.)].
- Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: A retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017;64(7):675-683. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0587
- Paul J, Cherian KE, Kapoor N, Paul TV. Treating osteoporosis: A near miss in an unusual case of FGF-23 mediated bone loss. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):e228375. doi: 10.1136/bcr-2018-228375
- Betlachin A, Grock S, Ahmadi S. Severe hypophosphatemia and elevated FGF23 level following zoledronic acid infusion. *Bone Miner Metab*. 2021;5(1):220-221.
- Родионова СС, Снетков АИ, Акиншина АД, Булычева ИВ, Торгашин АН, Гребенникова ТА, и др. Фосфопеническая форма остеомалиции, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):708-712. [Rodionova SS, Snetkov AI, Akinshina AD, Bulycheva IV, Torgashin AN, Grebennikova TA, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):708-712 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-708-712
- Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2000;29(3):117-124. doi: 10.1007/s002560050581
- Kumar S, Diamond T. Lessons learnt from delayed diagnosis of FGF-23-producing tumour-induced osteomalacia and post-operative hungry bone syndrome. *Bone Rep*. 2020;12:100276. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100276
- Jadhav S, Kasaliwal R, Lele V, Rangarajan V, Chandra P, Shah H, et al. Functional imaging in primary tumour-induced osteomalacia: Relative performance of FDG PET/CT vs somatostatin receptor-based functional scans: a series of nine patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(1):31-37. doi: 10.1111/cen.12426
- Li X, Jiang Y, Huo L, Wu H, Liu Y, Jin J, et al. Nonremission and recurrent tumor-induced osteomalacia: A retrospective study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):469-477. doi: 10.1002/jbmr.3903
- Lamb YN. Burosumab: First global approval. *Drugs*. 2018;78(6):707-714. doi: 10.1007/s40265-018-0905-7

Пушкарева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>

Бибик Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

Еремкина А.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Дегтярев М.В. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5652-2607>

Мокрышева Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ЛЕТ
ВАРДАН ПЕРЕНЁС
3 НЕНУЖНЫЕ
ОПЕРАЦИИ
И ПОСЕТИЛ
19 ВРАЧЕЙ,
НО НЕ ПОЛУЧИЛ
ВЕРНОГО ДИАГНОЗА

**СТАНЬТЕ ПЕРВЫМ,
КТО ПРЕКРАТИТ
ЕГО СТРАДАНИЯ**

**ЗАПОМНИТЕ
ОСНОВНЫЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПЕРИОДИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ:**



ПЕРИОДИЧЕСКАЯ
ЛИХОРАДКА



БОЛЬ В ЖИВОТЕ
И/ИЛИ ГРУДИ



ПЕРЕХОДЯЩИЕ
БОЛИ
И ВОСПАЛЕНИЕ
СУСТАВОВ



ЭТНИЧЕСКАЯ
ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ*



ПОХОЖИЕ
ПРИЗНАКИ
У РОДСТВЕННИКОВ

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ:



* Для периодической болезни характерна этническая принадлежность. Самыми подверженными являются: евреи-сефарды (североафриканские, неашкеназские евреи), турки, арабы и армяне [1].

¹ Адаптировано из Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61 (10): 1447-1453. doi: 10.1002/art.24458. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел. (495) 967-12-70, Факс (495) 967-12-68. www.novartis.ru.
454897/GenMed/A4/0522/0



ИЛСИРА®
левелимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С РА¹**

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

52% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ
К 24-Й НЕДЕЛЕ

42% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
РЕМИССИИ (DAS28-CO2)
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С РА¹**

Шприц с готовым раствором –
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства в РФ –
отсутствие зависимости от
импорта²

1. Мазуров В.И., и др.. Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левелимаб), ЛП-006244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛСИРА®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®.

Регистрационный номер: ЛП-006244. **Международное непатентованное название (МНН):** левелимаб). **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левелимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левелимаб связывается и блокирует как растворимые (pILP), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (MIL6P). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада. **Показания к применению:** Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологической прогрессии. Левелимаб применяется в комбинированной терапии с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левелимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез, сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; нейтропения менее 0,5*10⁹/л; тромбоцитопения менее 50*10⁹/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа. **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении левелимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; у получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левелимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 2 года. Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148_05.08.2021_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ