



Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация ревматологов России»

**Rheumatology science and practice**



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

**60** лет



- **Системная красная волчанка: история и современность...**
- **Влияние возраста начала псориаза на частоту и клинические характеристики псориатического артрита (по данным регистра пациентов с псориазом РОДВК)**
- **COVID-19 у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности и в течение года после родов**

# ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ



**1/2** пациентов достигли ACR50 к 52 неделе терапии<sup>2,3</sup>

**3/5** пациентов\*\* достигли разрешения энтезита к 52 неделе терапии<sup>3</sup>

**3/4** пациентов\* достигли разрешения дактилита к 52 неделе терапии<sup>3</sup>

**8/10** пациентов достигли PASI90, ответ на терапию сохранился в течение 5 лет<sup>8</sup>

**у 0%** пациентов возникли желудочно-кишечные НЯ или парадоксальные ВЗК<sup>9</sup>

**у <1%** пациентов возникли серьезные инфекции в период лечения<sup>6,7</sup>

**Тремфрея – представитель нового класса иИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности<sup>2-9</sup>**

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

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

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:50140-6736(20)30265-8; 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:50140-6736(20)30263-4; 3. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through Week 52 of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Poster presented at EULAR 2020; 4. McGonagle D, et al. Effects of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19-Subunit of Interleukin-23, on Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Pooled Results through Week 24 from Two Phase 3 studies. Poster presented at EULAR 2020; 5. Rahman P, et al. Integrated Safety Results of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis Through the Placebo-Controlled Periods. Poster presented at EULAR 2020; 6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405-417; 7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):418-431; 8. Griffiths et al. Стендовый доклад на «Coastal Dermatology Symposium 2020», 15-16 октября 2020 г. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфрея ЛП-005686 от 30.03.2021 Государственный реестр лекарственных средств (Электронный ресурс). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 7.05.2021

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФРЕЯ, ЛП-005686**

**Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.**

**Торговое наименование препарата – Тремфрея (гуселькумаб), раствор для подкожного введения. Показания к применению.** Бляшечный псориаз. Препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания.** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфрея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания. Инфекции.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфрея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силэг АГ Хоштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей.** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58.

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2022;  
60(4)

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

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

**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. Коротаяева – 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(4):393–500**  
© 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 30.08.2022  
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

- Системная красная волчанка: история и современность ..... 397  
*Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев, А.В. Аршинов*

## ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНОВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- COVID-19 у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности и в течение года после родов ..... 413  
*О.А. Кричевская, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, А.Б. Дёмина, И.А. Андрианова*
- Аваскулярный некроз как проявление постковидного синдрома. Клинические наблюдения. .... 420  
*Т.В. Бекетова, Н.О. Левина, Д.О. Ладыгина, В.В. Бабак, М.Ф. Бекетова, Т.Н. Краснова*

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите ..... 427  
*А.Е. Каратеев, А.М. Лиля, Т.С. Паневин, А.С. Потапова, А.С. Семашко, А.О. Бобкова, В.Н. Амирджанова, Е.Г. Зоткин*

## ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Предрасполагающая роль детских психических травм при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и психических расстройствах ..... 438  
*С.А. Алексеева*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние возраста начала псориаза на частоту и клинические характеристики псориазического артрита (по данным регистра пациентов с псориазом РОДВК) ..... 445  
*А.А. Кубанов, Е.В. Богданова*
- Ассоциации дигитальной ишемии и тяжести интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией: данные 5-летнего наблюдения. .... 450  
*О.Б. Овсянникова, О.А. Конева, Л.П. Ананьева, Л.А. Гарзанова, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, Р.У. Шахметова*
- Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами, получающих современную антиревматическую терапию (предварительные данные). .... 455  
*М.М. Баранова, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов, С.И. Глухова, Т.В. Коротаяева*
- Значение трабекулярного костного индекса у молодых мужчин с анкилозирующим спондилитом. .... 460  
*К.И. Колпаков, Е.А. Летягина, В.О. Омельченко, Ю.Б. Убашева, М.А. Королев*
- Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориазическом артрите в реальной клинической практике ..... 465  
*Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаяева, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, А.В. Смирнов, А.В. Сухина, М.М. Урумова, С.И. Глухова*
- Значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии ..... 473  
*А.С. Авдеева, В.В. Рыбакова, О.Г. Алексеева, Е.Л. Насонов*
- Частота инфицированности *Helicobacter pylori* больных ревматоидным артритом и взрослых жителей города Тулы ..... 481  
*А.О. Плахова, В.Н. Сороцкая, Р.М. Балабанова*
- Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями ..... 487  
*А.О. Сорокина, Н.В. Демин, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, А.Ю. Феклисов*

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Тяжелый миокардит как причина формирования кардиоренального синдрома у больной рефрактерным ревматоидным артритом ..... 495  
*З.Ю. Мutowина, А.В. Гордеев, И.В. Розанова, Е.А. Галушко*

# C O N T E N T S

## LEADING ARTICLE

- Systemic lupus erythematosus: history and modernity** ..... 397  
*Evgeny L. Nasonov, Sergey K. Soloviev, Andrey V. Arshinov*

## PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- COVID-19 in women with ankylosing spondylitis during pregnancy and within one year after childbirth** ..... 413  
*Olga A. Krichevskaya, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Anastasia B. Demina, Irina A. Andrianova*
- Avascular necrosis as a part of post-COVID syndrome. Case reports** ..... 420  
*Tatiana V. Beketova, Natalia O. Levina, Daria O. Ladygina, Valeriya V. Babak, Mariia F. Beketova, Tatiana N. Krasnova*

## REVIEWS AND LECTURES

- Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis** ..... 427  
*Andrey E. Karateev, Alexander M. Lila, Taras S. Panevin, Alena S. Potapova, Anna S. Semashko, Anastasia O. Bobkova, Vera N. Amirjanova, Evgeniy G. Zotkin*

## YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Predisposing role of childhood mental trauma in immunoinflammatory rheumatic diseases and mental disorders** ..... 438  
*Sofya A. Alekseeva*

## ORIGINAL RESEARCH

- Influence of age of onset of psoriasis on prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis (according to the registry of patients with psoriasis)** ..... 445
- Relationship between digital ulcers and severity of lung function test in systemic sclerosis over a five-year period** ..... 450  
*Olga B. Ovsyannikova, Olga A. Koneva, Lidiya P. Ananieva, Lyudmila A. Garzanova, Mayya N. Srarovoytova, Oxana V. Desinova, Rushana U. Shayakhmetova, Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova*
- Comorbid infections in patients with spondyloarthritis who received modern antirheumatic therapy (preliminary data)** ..... 455  
*Marina M. Baranova, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov, Svetlana I. Glukhova, Tatiana V. Korotaeva*
- Trabecular bone score value in young men with ankylosing spondylitis** ..... 460  
*Konstantin I. Kolpakov, Elena A. Letyagina, Vitaly O. Omelchenko, Yulia B. Ubshaeva, Maksim A. Korolev*
- Clinical and instrumental characteristics of axial involvement in psoriatic arthritis in real-life clinical practice** ..... 465  
*Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Alexander V. Smirnov, Anastasiia V. Sukhinina, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova*
- The role of monitoring the level of matrix metalloproteinase 3 in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy** ..... 473  
*Anastasia S. Avdeeva, Valeriya V. Rybakova, Olga G. Alekseeva, Evgeny L. Nasonov*
- The frequency of *Helicobacter pylori* infection in patients with rheumatoid arthritis and adult residents of the city of Tula** ..... 481  
*Anzhela O. Plakhova, Valentina N. Sorotskaya, Rimma M. Balabanova*
- Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases** ..... 487  
*Arina O. Sorokina, Nikolay V. Demin, Olga V. Dobrovolskaya, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova, Alexey Yu. Feklistov*

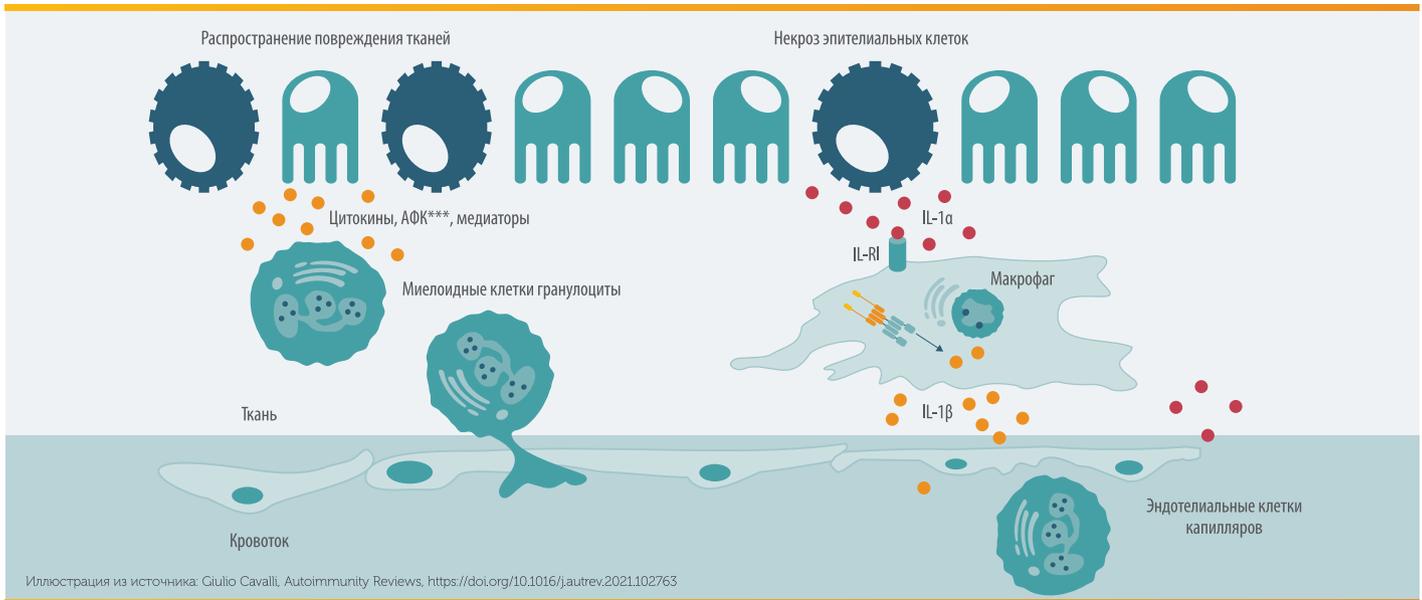
## CLINICAL OBSERVATION

- Severe myocarditis as a cause of the formation of cardiorenal syndrome in a patient with refractory rheumatoid arthritis** ..... 495  
*Zinaida Yu. Mutovina, Andrey V. Gordeev, Irina V. Rozanova, Elena A. Galushko*



# Мощный провоспалительный цитокин<sup>1</sup>

IL-1\*\* играет фундаментальную роль в развитии многих аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний<sup>2</sup>



\*\* IL-1 — провоспалительный цитокин, продуцируемый на ранних этапах врожденного воспалительного ответа. IL-1α и IL-1β передают сигнал через один и тот же рецептор — IL-1Ra<sup>1</sup>. \*\*\* АФК — активные формы кислорода.

**IL-1α и IL-1β**  
представители  
семейства IL-1\*\*<sup>1</sup>



Играют важную роль в местном и системном воспалении<sup>3,4</sup>



Являются ключевым звеном патогенеза аутовоспалительных заболеваний: ССЛ, КАПС, а также играют важную роль в развитии сЮИА, болезни Стилла взрослых, ревматоидного артрита<sup>2-4</sup>

ССЛ — семейная средиземноморская лихорадка; КАПС — криопирин-ассоциированные периодические синдромы; сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит.

1. Rosen-Wolf & Rubartelli. Cytokines in autoinflammation. In: Textbook of Autoinflammation. Springer; 2019, p. 111-122. 2. Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60-77. 3. PalomoJ, et al. Cytokine.2015;76(1):25-37. 4. GarlandaC, et al. Immunity. 2013;39:1003-1018. 5. DinarelloCA. Immunol Review. 2018;281(1):8-27.

# К 100-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой

## Системная красная волчанка: история и современность

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, С.К. Соловьев<sup>1</sup>, А.В. Аршинов<sup>3</sup>

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

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2  
<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Поступила** 20.04.2022  
**Принята** 27.06.2022

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. В настоящее время СКВ рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека, центральным механизмом иммунопатогенеза которой является нарушение иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, обусловленное сложным взаимодействием генетических, эпигенетических, внешнесредовых факторов. В статье обсуждаются история учения о СКВ, вклад российских ученых (В.А. Насоновой и других) в изучение этой проблемы, современные направления клинических и научных исследований, связанные с совершенствованием критериев диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, генно-инженерные биологические препараты, цитокины, В-клетки

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412.

### SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: HISTORY AND MODERNITY

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Sergey K. Soloviev<sup>1</sup>, Andrey V. Arshinov<sup>3</sup>

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by hyperproduction of non-organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus and the development of immune-inflammatory damage to internal organs. Currently, SLE is considered as a prototype of a systemic human autoimmune pathology, the central mechanism of immunopathogenesis of which is a violation of immunological tolerance to self-antigens, due to a complex interaction of genetic, epigenetic, environmental factors. The publication discusses the history of the study of SLE, the contribution of Russian scientists (V.A. Nasonova and others) to the study of this problem, current trends in clinical and scientific research related to the improvement of diagnostic criteria and pharmacotherapy of this disease.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, genetically engineered biological agents, cytokines, B cells

**For citation:** Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. СКВ до настоящего времени остается одним из самых сложных заболеваний; ее многоликость и непредсказуемое течение хорошо известны ревматологам и терапевтам [3]. Даже название болезни «красная волчанка» представляется таинственным и мистическим, уходящим корнями в древние мифологические представления о волке – *Lupus* (лат.) – как о темной, злой силе. Самое раннее упоминание о «волчьей болезни» приводит Н. Skinne, цитируя труд V. de Gordon в *Lillium Medicina* (1305 г.). В 1590 г. в английском толковом словаре появляется определение волчанки – «злокачественное заболевание с язвами, быстро разъедающими тело, как голодный волк». Своеобразное название болезни находит свое отражение и в литературе. Так, в драме

«Герцогиня Мальфи» английского драматурга Джона Уэбстера, написанной в 1612–1613 г., один из героев говорит, что «среди всех болезней только две имеют имена зверей – «язвенный волк» и «свиная корь»... *Which have their names only ta'en from beasts. As the most ulcerous wolf and swinish measles...*». До конца XIX века волчанка относится исключительно к кожным болезням. T. Bateman, A. Cazenave, и B. Squire описывают так называемую *красную волчанку* с поражением кожи лица и носа (болезнь «крыльев летучих мышей»), отождествляя эту болезнь с «неприкасаемыми» – туберкулезом и проказой (*noli me tangere*). Термин «*эритема*» впервые упоминает шотландский врач, блестящий лектор и популяризатор медицины Теодор Биет (Laurent-Théodore Biett, 1781–1840). В одной из своих лекций, опубликованной в 1838 г., он предлагает для описания поражения кожи при волчанке термин *érythème centrifuge* (*центрифузная эритема*). Дальнейшая история трансформации терминов, описывающих волчанку, получила развитие в работах Пьера Луи Казенаве (Pierre Louis Alphonse Cazenave) и Исидора Ноймана

(Isidor Neumann), предложивших *lupus erythematoses* (нем., англ.) и *lupus érythémateux* (франц.).

В 1872 г. Мориц Капоши опубликовал первую обширную статью, в которой описывались не только кожные проявления, но и поражения органов, сопровождающиеся тяжелым течением, приводящим к смертельному исходу [4]. В 1895 г. выдающийся канадский врач Уильям Ослер (William Osler) описал серию случаев болезни «неизвестного происхождения», течение которой проявлялось поражением суставов, внутренних органов и полиморфным поражением кожи, названную Ослером *erythema exudativum multiforme*; впервые были представлены случаи системных проявлений без поражения кожи [5]. Через несколько лет, в 1902 г., опубликованы материалы первой большой серии (71 пациент) случаев *lupus erythematosus* (LE), в которой описано развитие плеврита, перикардита и поражение почек [6]. Поражение внутренних органов привлекает все более пристальное внимание, и в 1924 г. E. Libman и B. Sachs описывали 4 пациентов с эндокардитом [7], а в 1935 г. G. Vaehg и P. Klempereger при морфологическом исследовании биоптатов почки ввели термин «проволочные петли» (wire loop appearance) и концепцию волчанки как определенной нозологической формы, входящей в группу коллагеновых болезней («коллагенозы») [8]. Наблюдения в течение следующих полутора десятков лет позволили выделить так называемую «лекарственную волчанку», развивающуюся после применения сульфониламидов, прокаинамида и гидралазина. Открытие в 1948 г. M. Hargraves феномена «волчаночных клеток» (L.E. phenomenon) послужило началом развития направления иммунодиагностики СКВ, еще более укрепившего концепцию нозологической сущности СКВ [9–12]. Современное название болезни «системная красная волчанка» (*systemic lupus erythematosus*) впервые было использовано в 1952 г. J. Haserick. Накопленные научным сообществом данные о кинической картине, патоморфологических изменениях в тканях и лабораторные тесты (LE-клетки, антинуклеарный фактор) послужили поводом для внесения СКВ как самостоятельной нозологической единицы в группу костно-мышечной системы и соединительной ткани Международной классификации болезней ВОЗ в 1967 г.

Первое упоминание о терапевтической эффективности противомаларийного препарата при дискоидной волчанке относится к 1894 г. В 1951 г. F. Page в журнале *Lancet* описывает эффективность мепакрина у 17 из 18 больных острой и хронической формами дискоидной красной волчанки [13]. В 1965 г. было проведено первое контролируемое исследование эффективности гидроксихлорохина при дискоидной красной волчанке [14]. Благодаря многочисленным плеотропным эффектам, гидроксихлорохин (ГХ) остается одним из основных лекарственных средств в лечении СКВ; его систематическое, длительное применение обеспечивает лучшую выживаемость пациентов, замедляет прогрессирование и способствует развитию стероид-сберегающего эффекта, а отмена ГХ может приводить к обострению заболевания [15, 16].

Открытие кортизона P. Hench (Нобелевская премия по медицине 1950 г.), а затем разработка синтетических глюкокортикоидов (ГК) привели к революции в лечении СКВ [17–19]. После публикации работы E.S. Cathcart и соавт. [20], посвященной применению ударных доз 6-метилпреднизолонa у больных волчаночным нефритом

(ВН), пульс-терапия прочно вошла в арсенал высокоэффективных методов лечения не только СКВ, но и других аутоиммунных заболеваний [21]. Благодаря глобальному действию на патогенетические механизмы воспаления и нарушения иммунорегуляции, ГК продолжают занимать центральное место в лечении СКВ, особенно при тяжелом течении заболевания [22]. Однако длительный пероральный прием ГК даже в низких дозах приводит к накоплению необратимых органных повреждений и развитию широкого спектра других нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [23]. В 1947 г. E.D. Osborne и соавт. [24] опубликовали первое сообщение об эффективности *nitrogen mustard* (аналог азотистого иприта с алкилирующим механизмом действия) у 4 пациентов, среди которых у одного была диссеминированная красная волчанка. Фактически эта работа послужила началом новому направлению терапии СКВ с применением цитостатических препаратов. В 1954 г. E. Дюбуа (E.L. Dubois) впервые сообщил о высокой эффективности циклофосфида (ЦФ) у 20 пациентов с СКВ. Последующие контролируемые исследования подтвердили эффективность ЦФ и азатиоприна (АЗА) у пациентов с ВН, что послужило основой для включения иммунодепрессантов в международные рекомендации по терапии СКВ. Начиная с 70-х годов XX века микофенолата мофетил (ММФ) активно используется в трансплантологии и лечении псориаза. В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили высокую эффективность ММФ при ВН.

#### Вклад отечественных ревматологов в развитие учения о системной красной волчанке

Начиная с 50-х годов XX века началось активное изучение СКВ в СССР. В 1965 г. в монографии «Коллагенозы» (Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г.), которая была основана на уникальном собственном опыте, дается характеристика клинических проявлений СКВ и других системных заболеваний соединительной ткани. В работах А.И. Струкова, А.Г. Бегларяна, В.В. Серова, Н.Н. Грицман описываются характерные морфологические изменения тканей и органов [11, 12]. В 1974 г. Е.М. Тареев, А.И. Нестеров и А.И. Струков за вклад в развитие ревматологии были удостоены Ленинской премии.

В отечественной ревматологии огромное влияние на формирование учения о СКВ оказали работы В.А. Насоновой. Так, уже в 1967 г. в докторской диссертации В.А. Насоновой впервые представлены основные критерии диагноза СКВ с выделением «больших» и «малых» признаков болезни. Для установления достоверной СКВ должно быть не менее трех «больших» критериев, из которых обязательными были или эритематозное поражение кожи по типу «бабочки», или LE-клетки, или положительный антинуклеарный фактор (АНФ). Впервые В.А. Насоновой сформулировано определение вероятной СКВ. Во многом опережая время, В.А. Насонова впервые предлагает собственную классификацию течения и степеней активности СКВ. Анализируя данные многолетнего наблюдения 200 больных СКВ, В.А. Насонова и ее ученики (М.М. Иванова, О.М. Фоломеева, Л.И. Несоворова) впервые вводят понятия «подавляющей» и «поддерживающей» доз преднизолонa, обосновывают необходимость длительной гормональной терапии. В отечественной ревматологии первый

опыт применения циклофосфида принадлежит В.А. Насоновой, описавшей результаты терапии у 18 больных с волчаночным нефритом. Задолго до появления международных рекомендаций по мониторингу по инициативе В.А. Насоновой были разработаны принципы диспансеризации пациентов с СКВ, которая позволяла во многих случаях достигнуть минимальной активности СКВ, существенно уменьшить дозу ГК и снизить летальность. Хорошо осознавая фундаментальность проблемы СКВ в СССР, В.А. Насонова совместно с А.И. Сперанским создали первую в СССР лабораторию клинической иммунологии ревматических заболеваний и инициировали работы по стандартизации методов иммунодиагностики СКВ, результатом которых явилось внедрение в практику определение АНФ и антител к ДНК. Учеными СССР ведутся фундаментальные исследования патогенеза СКВ – свойств аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов, компонентов комплемента (А.М. Поверенный, Е.Л. Насонов, А.А. Баранов). Детально изучаются морфологические, биохимические и функциональные особенности повреждения органов при СКВ (В.Д. Ахназарова, П.Я. Мульдидаров, Э.С. Мач, А.С. Кайнова и др.). В монографии И.Е. Тареевой «Волчаночный нефрит» (1976) впервые приводится клинико-морфологическая характеристика волчаночного нефрита, даются рекомендации по диагностике и терапии этого одного из самых грозных проявлений СКВ. Большой вклад в изучение этиологии СКВ внесла З.С. Алекберова (первый докторант В.А. Насоновой), которая в содружестве с выдающимся отечественным вирусологом академиком В.М. Ждановым впервые в мире описала феномен молекулярной гибридизации РНК вируса кори и ДНК, выделенной из пораженных органов пациентов с СКВ [25], что позволяет рассматривать СКВ как прототип вирус-индуцированного аутоиммунного заболевания [26]. М.М. Иванова и С.К. Соловьев внесли значительный вклад в разработку стратегии интенсивной терапии СКВ, в том числе основанной на комбинированном применении пульс-терапии глюкокортикоидами, ЦФ и экстракорпоральных методов очищения крови («синхронная программная интенсивная терапия»).

### Проблемы системной красной волчанки в XXI веке

В настоящее время СКВ рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека, центральным механизмом иммунопатогенеза которой является нарушение иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, обусловленной патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета. В основе аутоиммунитета при СКВ лежит сложное взаимодействие генетических, эпигенетических (нарушение метилирования ДНК и ацетилирование гистонов и др.), внешнесредовых факторов (ультрафиолетовое облучение, вирусные инфекции и др.), пост-трансляционной модификации молекул аутоантител (нарушение гликозилирования) и кишечного дисбиоза [27, 28]. В процессе изучения генов-кандидатов и полногеномных ассоциаций идентифицировано более 100 локусов, умеренно ассоциирующихся с риском развития СКВ, а у кровных родственников пациентов с СКВ риск развития заболевания в 17 раз выше, чем в популяции. «Визитной карточкой» СКВ является гиперпродукция антинуклеарных (ядерных) антител (АНА), реагирующих с ДНК, РНК и ДНК/

РНК белковыми комплексами. К «волчаночным» аутоантителам относятся антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, анти-Sm и анти-РНП (рибонуклеопротеин), антитела к хроматину, рибосомальному белку Р и другие. «Волчаночные» аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами СКВ и/или ее отдельных субтипов, но и принимают участие в иммунопатогенезе заболевания, вызывая повреждение органов и тканей [29].

Важным этапом развития учения о СКВ в XXI веке явилось обновление классификационных критериев СКВ Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [30], которые в определенных случаях выступают в роли диагностических и сфокусированы на раннем выявлении заболевания [31, 32]. Их важнейшей чертой является «позитивность» по АНФ и специфическим АНА в качестве основного критерия СКВ как аутоиммунного заболевания [33–35]. При этом негативный результат при определении АНФ не исключают диагноз СКВ, а положительные результаты выявляются при широком круге системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), также при аутоиммунных неревматических болезнях у 20% здоровых людей, в первую очередь женщин. Эти данные, а также методические проблемы, возникающие при использовании метода непрямой иммунофлюоресценции (НЕР-2 клетки), и тот факт, что частота СКВ в популяции не превышает 0,1%, делают нецелесообразным определение АНФ или специфических АНА в качестве «скринингового» метода диагностики СКВ.

Несмотря на яркие клинические проявления и лабораторные нарушения в развернутую стадию болезни, ранняя диагностика СКВ нередко затруднена, что способствует более тяжелому течению заболевания, резистентности к терапии и ухудшению прогноза. Примечательно, что клинической манифестации СКВ предшествует бессимптомный период, характеризующийся гиперпродукцией «волчаночных» аутоантител и «провоспалительных» цитокинов [36–38]. В свою очередь, развитие отдельных характерных для СКВ клинических симптомов наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител определяется как «неполная» СКВ [36, 37]. Интерес к проблеме «неполной» СКВ связан со многими факторами, имеющими как практическое (улучшение ранней диагностики), так и теоретическое значение, а именно с расшифровкой «триггерных» факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам. При этом 10–55% пациентов с «неполной» СКВ могут прогрессировать в достоверную СКВ. Многолетнее наблюдение пациентов с «неполной» СКВ и «бессимптомных» кровных родственников позволило выявить прогностические показатели для стратификации риска прогрессирования в «достоверную» СКВ.

Многообразие иммунных нарушений, в первую очередь гиперпродукция чрезвычайно широкого спектра (более 100) аутоантител, наряду с выраженным полиморфизмом клинических проявлений, диктует необходимость обсуждения вопроса о нозологической природе заболевания, а именно о том, является ли СКВ «одной» болезнью или клиническим синдромом. Ответ на этот вопрос имеет большое значение для разработки подходов

к персонализации терапии СКВ [39]. В контексте этой проблемы обращает на себя внимание тот факт, что характер полиморфизма генов при СКВ имеет общие черты с другими аутоиммунными заболеваниями. Использование «полиомиксных» технологий (геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики) позволило выделить спектр молекулярных «паттернов», потенциально отражающих ведущие патогенетические механизмы СКВ, которые условно подразделяются на «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый» [40]. При анализе моногенных форм СКВ установлено существование трех ведущих патогенетических механизмов иммунопатологии: нарушение элиминации компонентов поврежденных клеток (дефицит С1q и, вероятно, других компонентов комплемента), гиперпродукция интерферона (ИФН) типа I (мутации *TREX1* гена) и В-клеточная гиперреактивность [41, 42].

В соответствии с концепцией «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [43, 44], в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных (пациенто-ориентированных – patient-centered) программ терапии [45, 46], направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) [47, 48] как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза. Это нашло отражение в разработке обновленных рекомендаций по ведению пациентов с СКВ [49–51] и антифосфолипидного синдрома [52]. В них подчеркивается целесообразность применения гидроксихлорохина у всех пациентов с СКВ (при отсутствии противопоказаний), модификация факторов риска коморбидных заболеваний и минимизация применения ГК [49]. В рекомендациях ERA-EDTA (EULAR/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), касающихся ведения пациентов с ВН, подчеркивается необходимость поддержания низкого уровня протеинурии ( $\leq 0,5$ – $0,7$  г/день или соотношения протеинурия/креатинин  $\leq 0,5$ – $0,7$  г/г). Проведение биопсии почек необходимо для более адекватного выбора терапии (дифференциация активного воспаления от необратимых повреждений или тромботической микроангиопатии, связанной с антифосфолипидным синдромом (АФС)). Обращено внимание на целесообразность активного применения ренопротективных препаратов (в первую очередь, ингибиторов системы ренин – ангиотензин – альдостерон) [53]. Наконец, в рекомендациях по лечению АФС подчеркивается неэффективность прямых антикоагулянтов в отношении профилактики рецидивирования тромбозов [52, 54]. В то же время анализ материалов клинических исследований, послуживших основой для разработки рекомендаций по лечению СКВ, показал, что подавляющее большинство из них включало проспективные или ретроспективные когорты пациентов (только около трети представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РПКИ)), а для диагностики СКВ и оценки эффективности терапии редко использовались современные классификационные критерии и индексы активности СКВ [55]. Таким образом, даже современные рекомендации по лечению СКВ имеют недостаточно высокий уровень доказательности (часто основаны на мнении экспертов) и не всегда соответствуют критериям «медицины, основанной на доказательствах».

Рациональное применение ГК и иммуносупрессивных препаратов привело к трансформации течения и исхо-

дов СКВ из острого потенциально смертельного заболевания в хроническую патологию, при которой рациональный контроль коморбидной патологии и улучшение качества жизни представляют не менее важную проблему, чем подавление активности аутоиммунного воспаления. Недостаточный контроль активности заболевания, для поддержания которой часто необходим длительный прием ГК в неадекватных дозах и иммуносупрессивных препаратов, наряду с развитием коморбидной патологии приводит к накоплению необратимых (ассгуал) повреждений внутренних органов и, как следствие, к снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности [23, 56–60]. Поэтому важной задачей ревматологии является разработка подходов, направленных на минимизацию дозы или отмену ГК.

Рассматривая современные тенденции в лечении СКВ, следует обратить внимание на следующие факты. Все более важное место в лечении СКВ стали занимать ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус, волкоспорин), механизм действия которых заключается в предотвращении транслокации фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T-cells), что приводит к ингибции активации Т-клеток (снижение синтеза интерлейкина (ИЛ) 1, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-10), подавлению функции В-клеток (синтез аутоантител и «переключения» их изотипов) [61]. Кроме того, ингибиторы кальциневрина обладают способностью улучшать функцию почек за счет стабилизации подоцитов, подавления пролиферации мезангиальных клеток и снижения протеинурии. Использование ингибиторов кальциневрина в комбинации с ММФ составляет основу так называемой «мультиадресной» терапии ВН, которая представляет собой комбинированное применение препаратов с различными, возможно, «синергичными», механизмами действия, что, как полагают, позволяет использовать их в более низких дозах и тем самым повысить безопасность терапии [62]. Особое внимание привлек воклоsporин, который эффективен у пациентов с ВН в комбинации с ММФ при недостаточном эффекте последнего [63–65]. По сравнению с другими ингибиторами кальциневрина, воклоsporин обладает лучшими фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками [66]; его применение особенно показано у пациентов с ВН с выраженной протеинурией, включая мембранозный (класс V) и диффузный пролиферативный нефрит (класс IV), осложненный нефротическим синдромом, но препарат следует назначать с осторожностью у пациентов с нарушением клубочковой фильтрации (скорость клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин). Имеются данные об эффективности воклоспорина в отношении экстраренальных проявлений СКВ, в первую очередь гематологических.

Прогресс фундаментальных исследований, способствующих лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии СКВ, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [44, 67–73], направленных на блокирование широкого спектра молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета: цитокины и ИФН типа I, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов и иммунометаболических процессов в клетках иммунной

системы, патологическую активацию В-клеток и плазматических клеток (табл. 1). Специальные исследования посвящены изучению возможностей трансплантации аутологических и мезенхимальных стволовых клеток, активации Т-регуляторных (reg.) клеток, CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) – клеточной терапии. В настоящее время разработке новых подходов к лечению СКВ

посвящено более 400 РПКИ. Следует особо подчеркнуть, что материалы клинических исследований, касающихся эффективности фармакотерапии, имеют не только важное клиническое значение для улучшения исходов у пациентов с СКВ, но и позволяют расширить представления об истинном значении тех или иных иммунопатологических механизмов в патогенезе заболевания.

**Таблица 1.** Результаты основных клинических исследований «таргетных» препаратов при СКВ

Препарат (мишени)	Механизм действия	Характеристика исследования	Статус	Результаты и комментарии
<b>В-клетки</b>				
Ритуксимаб (Rituximab)	МАТ к С20	РПКИ фазы II и III (EXPLORER, LUNAR) Открытые исследования и регистры	Завершены РПКИ (фазы II и III)	Отсутствие эффекта по данным РПКИ [74, 75]; высокая эффективность по данным открытых исследований и регистров [76, 77]; включен в рекомендации по лечению СКВ [49–51]
Обинутузумаб (Obinutuzumab)	МАТ к С20	РПКИ фазы II (NOBILITY), фазы III (REGENCY)	Завершено РПКИ (фаза II)	Более высокая частота полного почечного ответа по сравнению с плацебо; хороший профиль безопасности [78]
Окрелизумаб (Ocrelizumab)	МАТ к С20 В-клеток	Фаза III	Нет данных	Исследование остановлено по соображениям безопасности и увеличения риска НЛР [79]
Эпратузумаб (Epratuzumab)	МАТ к С22 В-клеток	Фаза III	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта по первичной конечной точке [80]
Атацицепт (Atacicept)	Ингибиторы BAFF-APRIL	Фаза IIb/III	Нет данных	Исследование остановлено из-за инфекционных осложнений [81, 82]
Табалумаб (Tbalumab)	МАТ к С22 В-клеток	Фаза III (ILLUMINATE)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [83]
Блисимод (Blisibimod)	Ингибитор BAFF	Фаза III	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [84]
Телитацицепт (Talitacicept)	Ингибиторы BAFF-APRIL	Фаза II Фаза III	Завершена	Эффективность по индексу SRI-4 [85, 86]
<b>Интерферон типа I</b>				
Анифролумаб (Anifrolumab)	МАТ к IFNAR, субъединица 2	РПКИ фазы II и III (MUSE, TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LN)	Регистрация	Эффективность по индексам BICLA, SRI-4, снижение счета CLASI; стойкое снижение дозы ГК [87–91]
ИФН-α киноид (IFN-α kinoid)	Инактивированный ИФН-α2b, конъюгированный с белком-носителем	РПКИ фазы II	Фаза IIb	Динамика ИФН-автографа и индекса BICLA (36 недель) [92]
<b>Молекулы, участвующие в ко-стимуляции</b>				
Абатацепт (Abatacept)	Ингибитор ко-стимуляции CD28-CD80/86	РПКИ (фазы IIb, II/III)	Нет данных	Отсутствие эффекта при СКВ без поражения почек и ВН [93–95]
Дапиролизумаб (Dapirolizumab)	PEG Fab фрагмент МАТ к CD40L	РПКИ (фаза II)	РПКИ фазы III (PHOENYCS GO)	Снижение активности СКВ [96]
<b>Цитокины</b>				
Белимумаб (Belimumab)	МАТ к BAFF	РПКИ (BLISS-52 BLISS-76; BLISS-LN) (фазы II и III)	Регистрация	Эффективность при СКВ у взрослых и детей [97–101], включая волчаночный нефрит [102–105], в комбинированной терапии с РТМ, стероид-сберегающее действие, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов
Сирукумаб (Sirukumab)	МАТ к ИЛ-6	РПКИ (фаза II)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [106]
Тоцилизумаб (Tocilizumab)	МАТ к ИЛ-6 рецепторам	РПКИ (фаза II)	Нет данных	Исследование остановлено из-за развития НЛР [107, 108]
Устекинумаб (Ustekinumab)	МАТ к ИЛ-12/ИЛ-23	РПКИ (фаза III)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [109–111]
Секукинумаб (Secukinumab)	МАТ к ИЛ-17A	РПКИ (фаза III)	Нет данных	РПКИ фазы III при активном ВН продолжается [112]
Гуселькумаб (Guselkumab)	МАТ к ИЛ-23	РПКИ (фаза II)	Нет данных	РПКИ фазы II при активном ВН продолжается [113]
AMG 811	МАТ к ИФН-γ	РПКИ (фаза I и II)	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [114, 115]

Препарат (мишени)	Механизм действия	Характеристика исследования	Статус	Результаты и комментарии
<b>Дендритные клетки</b>				
ВВВ059	мАТ к антигену 2 дендритных клеток	РПКИ (LILAC) фазы II	РПКИ фазы III [116, 117]	Зависимая от дозы эффективность [118, 119]
Даксдилимаб (Daxdilimab)	мАТ к иммуноглобулиноподобному транскрипту – 7 дендритных клеток	РПКИ фазы II	Нет данных	Нет данных
<b>Плазматические клетки</b>				
Бортезомиб (Bortezomib)	Ингибитор протеосом	Нет данных	Нет данных	Исследование остановлено из-за отсутствия эффекта [120, 121]
Даратумумаб (Daratumumab)	мАТ к CD38 (мембранный белок плазматических клеток)	Описание случаев	Нет данных	Деплеция плазматических клеток, ассоциирующаяся с развитием ремиссии (n=2) [122]
<b>Имуноглобулин E</b>				
Омализумаб (Omalizumab)	мАТ к IgE	РПКИ фазы II (STOP LUPUS)	Нет данных	Снижение активности СКВ [123]
<b>Сигнальные молекулы и факторы транскрипции</b>				
Барicitиниб (Baricitinib)	Ингибитор JAK1/2	РПКИ фаз II и III (SLE-BRAVE-1 and II)	Фаза III [124–126]; программа прекращена	Эффективность по индексу SRI-4 и достижению низкой активности (фаза II) [127]; отсутствие эффекта (SLE-BRAVE-II)
Тофацитиниб (Tofacitinib)	Ингибитор JAK1/2/3	РПКИ фазы IIb/IIa	Нет данных	Хороший профиль безопасности, положительный эффект на иммунометаболические параметры [128]
Деукрвацитиниб (Deucravacitinib)	Ингибитор TYK2	РПКИ (PAISLEY) фазы II	РПКИ фазы III	Зависимый от дозы эффект в отношении активности (индексы SRI-4, BICLA LLDAS, CLASI-50) [129]
Фенебрутиниб (Fenebrutinib)	Ингибитор Брутон-киназы	РПКИ фазы II	Нет данных	Отсутствие эффекта в отношении первичных конечных точек (SRI-4) [130]
Воклоспорин (Voclosporin)	Ингибитор кальциневрина	РПКИ фаз II и III (AURA-LV, AURORA 1 и AURORA 2)	Фаза III [131]	В комбинации ММФ превосходит плацебо (ММФ+ГК) и стандартную терапию в отношении почечного ответа [63–65]
Ибердомид (Iberdomid)	Целеброн лиганд, ингибирующие факторы транскрипции IKZF1 и IKZF3	РПКИ фазы II	Нет данных	Зависимый от дозы эффект в отношении индекса CLASI и общего состояния по мнению врача [132]
<b>Иммунные комплексы</b>				
RSLV-132	Fc-фрагмент IgG-РНКазы	Фаза Ib	Нет данных	Снижение значений индекса SLEDAI (44%), контроль (33%); низкая частота НЛР [133, 134]

**Примечание:** мАТ – моноклональное антитело; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; СКВ – системная красная волчанка; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; SRI-4 – Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; BICLA – BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) based combined lupus assessment; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; ГК – глюкокортикоиды; ИФН – интерферон; ВН – волчаночный нефрит; РТМ – ритуксимаб; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; ММФ – микофенолата мофетил; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СКВ [135], разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающие истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток, представляет особый интерес [77, 135–138]. К ним относятся моноклональные антитела (мАТ) к CD20: ритуксимаб (РТМ) и др.; мАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам; мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; низкомолекулярные ингибиторы протеосом, элиминирующие плазматические клетки; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих функцию В-клеток. РТМ официально зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА) и АНЦА-ассоциированных васкулитов и, несмотря на отрицательные результаты РПКИ, с успехом применяется в клинической практике (off label) и включен в рекомендации по лечению пациентов с СКВ. В многочисленных клинических исследованиях

и материалах регистров была продемонстрирована эффективность терапии РТМ при СКВ, «рефрактерных» к предшествующей иммуносупрессивной терапии, включая ВН, гематологические (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения) и нейropsychические проявления, АФС (в том числе катастрофический), синдром активации макрофагов, легочные геморрагии, миокардит [77]. Хотя согласно современным стандартам, РТМ применяется главным образом в качестве препарата «третьей» линии у пациентов с «резистентным» течением СКВ, недавно были получены данные о более высокой эффективности РТМ при раннем назначении, чем при наличии «рефрактерности» к предшествующей иммуносупрессивной терапии [139]. Учитывая данные, свидетельствующие о связи между клинической эффективностью РТМ с длительностью и выраженностью деплеции В-клеток [140], представляет интерес применение препарата обинутузумаб (obinutuzumab), представляющего собой гуманизуированные мАТ типа II

к CD20, которые обладают более выраженной цитотоксической активностью в отношении В-клеток по сравнению с РТМ [141]. Данные РПКИ фазы II (NOBILITY) свидетельствуют об эффективности обинтузумаба (полный почечный ответ – 35% против 23% в группе плацебо) у пациентов с СКВ [78].

Важным достижением фармакотерапии СКВ явилась разработка препарата белимумаб (БЛМ), представляющего собой человеческие мАТ (IgG1 $\lambda$ ) к BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), который является первым «таргетным» ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [142–144]. Напомним, что BAFF, известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator) относится к числу важных медиаторов «цитокиновой» регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [145, 146]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с соответствующими клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности. Длительное применение БЛМ при СКВ (в том числе у пациентов детского возраста) способствует достижению и поддержанию ремиссии (в том числе при «рефрактерном» течении заболевания), снижает риск необратимых органных повреждений, позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК [144, 147]. В программе BLISS-76, результаты которой послужили основанием для регистрации БЛМ для лечения СКВ у взрослых, принимали участие Российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль). Разработана подкожная (п/к) форма БЛМ, не уступающая по эффективности внутривенной (в/в), но позволяющая улучшить приверженность пациентов к терапии [97, 148]. Недавно получены данные об эффективности БЛМ у пациентов с волчаночным нефритом [103–105]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно, получившего название «В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия» [149, 150], теоретическим обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов. Так, по данным РПКИ фазы II (BEAT-LUPUS), в которое вошли пациенты с СКВ, рефрактерные стандартной терапии, получавшие РТМ, а затем рандомизированные на 2 группы (1:1) – БЛМ и ПЛ, – в группе комбинированной терапии отмечено статистически значимое снижение концентрации анти-нДНК ( $p < 0,001$ ) и риска тяжелых обострений (BLAG-2004A) ( $HR = 0,27$ ;  $p < 0,033$ ) [151]. Однако предварительные результаты РПКИ (фаза III) BLISS-BELIEVE свидетельствуют об отсутствии преимущества комбинированной терапии РТМ и БЛМ по сравнению со стандартной терапией СКВ [152].

Важными компонентами патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные плазматические клетки (ПЛ), резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии [153]. Получены предварительные данные об эффективности ингибитора протеасом бортезомиба при «резистентном» ВН [120, 121], механизм действия которого направлен на элиминацию плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела, блокирование Т-клеточного иммунного ответа и ИФН-индуцированной сигнализации, опосредованной Toll-подобными рецепторами, экспрессирующимися на дендритных клетках (ДК). К не-

достаткам терапии бортезомибом следует отнести развитие гипогаммаглобулинемии, диктующей необходимость проведения заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином, а также тяжелой периферической нейропатии. Другой подход к элиминации плазматических клеток связан с применением мАТ к CD38 (мембранный белок плазматических клеток) – даратумумаба (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных плазматических клеток у пациентов с множественной миеломой [154]. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих плазматических клеток, продемонстрирована у 2 пациентов с критическим течением СКВ [122].

Новое направление лечения СКВ связано с использованием CAR-T-клеточной терапии [155]. Напомним, что химерный антигенный рецептор состоит из высокоаффинного антиген-связывающего домена мАТ, реагирующего с антигеном-мишенью, и Т-клеточного домена, индуцирующего трансдукционный сигнал, для элиминации клеток-мишеней, не экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости. В отличие от РТМ, вызывающего деплецию CD20 В-клеток, в качестве мишеней для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на всех стадиях созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов). Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии продемонстрирована на экспериментальных моделях СКВ – мышах линий MRL и (NZBxNZW) F1 [156, 157]. Недавно представлены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентки с тяжелым рефрактерным ВН (класс IIIA), получавшей терапию ГК, высокими дозами ГК, ЦФ, ММФ, РТМ и БЛМ [158]. Однократная инфузия CD19 CAR-T-клеток ассоциировалась со снижением концентрации анти-дсДНК, нормализацией концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, снижением протеинурии и индекса SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

Среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ особое внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза ИФН типа I (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ) [159–161]. Среди более 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более половины связаны с нарушением регуляции синтеза и сигнализации ИФН типа I. Ведущий механизм активации синтеза ИФН типа I при СКВ связан с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и NETозу (neutrophil extracellular traps) клеток, приводящим к образованию «интерферогенных» иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, НК-связывающие белки и АНА. В свою очередь НК и ИК, связываясь с TLR7 и TLR9, локализованными в эндосомах плазматоидных дендритных клеток (ДК), индуцируют синтез ИФН типа I (а также ИФН типа III). Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием мАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН типа I [162–164]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческие мАТ к IgG1, блокирующие рецептор ИФН- $\alpha$  – IFNAR1 (Interferon Alpha and Beta Receptor Subunit 1) с высокой афинностью и специфичностью [91, 165, 166]. Программа клинических исследований АФМ при СКВ

включала РПКИ (MUSE, TULIP (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway)) [87–91]. Данные РПКИ свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания [167].

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK (Janus kinase) [168–170]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при СКВ является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др. [170, 171]. Продемонстрирована эффективность ингибитора JAK барицитиниба при синдроме Aicardi – Goutieres [172] и тофацитиниба при семейной ознобленной (chilblain) волчанке [173, 174], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of Interferon Genes). Предварительные результаты свидетельствуют о быстрой положительной динамике клинических проявлений артрита и кожной сыпи у пациентов с СКВ на фоне лечения тофацитинибом [175]. В РКИ (фаза II) у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения барицитинибом продемонстрирована положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с ПЛ ( $p=0,04$ ) и индекса SRI-4 (SLE Responder Index), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B и показателей PGA (Physician's Global Assessment) ( $p=0,02$ ) [127]. В РПКИ фазы I отмечены хороший профиль безопасности терапии тофацитинибом и положительное влияние на некоторые кардиометаболические (концентрация липопротеина высокой плотности, эфлюкс холестерина, жесткость сосудистой стенки, эндотелий-зависимая вазодилатация) и иммунологические (подавление экспрессии генов ИФН типа I, уровня гранулоцитов низкой плотности и циркулирующих NETs) [128].

Другое направление фармакотерапии СКВ связано с применением МАТ к общей (p40) субъединице «провоспалительных» цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23 – устекинумаба. Получены многочисленные данные, свидетельствующие об участии ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17 в патогенезе СКВ, связанной с активацией Th1- и Th2-клеток и гиперпродукцией аутоантител В-клетками [176]. По данным РКИ фазы II, лечение устекинумабом приводило к достоверному снижению активности СКВ (индекс SRI-4) [109, 110], что, однако, не нашло подтверждения в РПКИ фаза III [111]. Поэтому, дальнейшие испытания этого препарата при СКВ были остановлены.

Нарушение синтеза ИЛ-2 вносит вклад в нарушение иммунорегуляции при СКВ [177]. Введение ИЛ-2 в низких дозах пациентам с СКВ приводит к сдвигу баланса Т-клеток от эффекторного (Th17-клетки, Т-фолликулярные хелперные клетки) к Т-регуляторному фенотипу (Т-рег. клетки) [178, 179] и ассоциируется с развитием ремиссии при СКВ [180–182]. По данным РПКИ, в которое были включены пациенты с активной СКВ, лечение низкими дозами ИЛ-2 ассоциируется со статистически значимой положительной динамикой индекса SRI-4. Полная ремиссия отмечена у 53,85% (7 из 13) пациентов с ВН и 16,67% (2 из 12) в группе плацебо ( $p=0,036$ ). Клинический эффект ассоциировался с экспансией Т-рег. и ЕК (естественных киллерных) клеток [182].

Для лечения резистентных форм ВН используют клеточные технологии, включая трансплантацию ауто-

логичных гемопоэтических стволовых клеток (АГСТ) [183] и мезенхимальных стволовых клеток (МСТ) [184]. Эффективность трансплантации АГСТ при ВН, связанная с элиминацией аутореактивных клеток памяти и восстановлением адаптивного иммунного ответа [185], продемонстрирована в серии недавних исследований [186–188]. МСТ – плюрипотентные клетки, присутствующие в различных органах и тканях [189], обладают иммуномодулирующей, противовоспалительной и антипролиферативной активностью, проявляющиеся подавлением пролиферации ЕК-клеток и дендритных клеток, цитотоксической активности Т-клеток, созревания и синтеза антител В-клетками, ингибированием синтеза цитокинов (фактора некроза опухоли, ИФН и др.) [190, 191]. Однако, по данным РПКИ, введение пуповинных МСТ пациентам с ВН не ассоциировалось с более высокой частотой развития ремиссии по сравнению с плацебо [192].

Значение активации системы комплемента, связанного с формированием иммунных комплексов (ИК) в развитии СКВ, не вызывает сомнения [193]. Поэтому изучение эффективности препарата экулизумаба, представляющего собой МАТ, блокирующие C5a-компонент комплемента (анафилотоксин) [194], теоретически хорошо обоснованно. По данным систематического обзора [195], у 30 пациентов с ВН, осложненным тромботической микроангиопатией, эффективность терапии составила 93%, причем 46% смогли отменить препарат через 7 месяцев. Имеются данные об эффективности экулизумаба у пациентов с ВН без поражения почек [196].

В конце 2020 г. инфекция SARS-CoV-2 (severe acute respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), поразила более 130 млн человек и привела более чем к 3 млн летальных исходов. Нарушение врожденного и приобретенного иммунитета, характерное для СКВ, потенциально может увеличивать риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, особенно в связи с приемом ГК и РТМ [197–199]. Кроме того, развитие COVID-19 и постковид-19 синдрома (post-COVID-19 syndrome) сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических (лихорадка, усталость, депрессия, выпадение волос, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии и др.) [199, 200] и лабораторных нарушений («волчаночные» аутоантитела) [201, 202], что может привести к гипердиагностике СКВ и, следовательно, к неоправданному назначению противовоспалительной терапии.

Таким образом, проблема фармакотерапии СКВ (табл. 2) продолжает оставаться одной из центральных в современной ревматологии и для ее решения необходима интенсификация клинических и научных исследований [205].

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы 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.).*

Таблица 2. Возможности фармакотерапии СКВ [39, 44, 45, 49–53, 56, 71, 73, 203, 204]

Проявления	Терапия		
	Ранняя	Поддерживающая	Рефрактерность
	Отказ от курения; профилактика коморбидных заболеваний и факторов риска обострений		
Все пациенты с СКВ	Гидрохлорохин	Гидрохлорохин	Гидрохлорохин
	Глюкокортикоиды	Глюкокортикоиды (низкие дозы)	Глюкокортикоиды (пульс-терапия)
	Витамин D	Витамин D	Витамин D
Поражение суставов	Метотрексат	Метотрексат	Белимумаб
	Азатиоприн	Азатиоприн	Анифролумаб
	Микофенолата мофетил	Микофенолата мофетил	Лефлуномид
Поражение кожи и слизистых	Метотрексат	Метотрексат	Ингибиторы JAK
	Азатиоприн	Азатиоприн	мАТ к CD40L
	Микофенолата мофетил	Микофенолата мофетил	Дапсон
Гематологические нарушения (цитопении)	Метотрексат	Метотрексат	Талидомид
	Азатиоприн	Азатиоприн	Ритуксимаб
	Микофенолата мофетил	Микофенолата мофетил	Циклофосфамид
Поражение почек	Ппульс-терапия метилпреднизолоном	Азатиоприн	Циклоспорин
	Циклофосфамид	Микофенолата мофетил	Анифролумаб
	Микофенолата мофетил	Белимумаб	мАТ к CD40L
Антифосфолипидный синдром	Белимумаб	Воклоспорин	Обинутузумаб
	Воклоспорин	Лефлуномид	Вклоспорин
	Обинутузумаб		Ингибиторы JAK
Антифосфолипидный синдром	Низкие дозы аспирина	Низкомолекулярный гепарин (стандартные дозы)	Внутривенный иммуноглобулин
	Низкомолекулярный гепарин		Плазмаферез
			мАТ к C5a

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; JAK – Janus kinase; мАТ – моноклональное антитело

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365(22):2110–2121. doi: 10.1056/NEJMr1100359
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
3. Norman RA. The History of lupus erythematosus and discoid lupus: From Hippocrates to the present. *Lupus Open Access.* 2016;1(1):102.
4. Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Derm Syphilol.* 1872;4:36–78.
5. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci.* 1895;110:629–646.
6. Sequeira JH, Balean H. Lupus erythematosus: A clinical study of seventy-one cases. *Br J Dermatol.* 1902;14:367–379.
7. Libman E, Sachs B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Inter Med.* 1924;33:701–737.

8. Baehr G, Klemperer P, Chifrin A. Diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. *Trans Assoc Am Phys.* 1935;50:139-155.
9. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements; "tart" cell and "L.E." cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1948 Jan 21;23:25-28.
10. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive test for syphilis: Presentations five cases. *Ann Intern Med.* 1952;37:559-565.
11. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)].
12. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Насонова ВА, Гусева НГ. Коллагенозы. М.; 1965. [Tareev EM, Vinogradova OM, Nasonova VA, Guseva NG. Collagenoses. Moscow; 1965 (In Russ.)].
13. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet.* 1951;2:755-758.
14. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus.* 1996;5(Suppl 1): S2-S3.
15. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: Overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
16. Almeida-Brasil CC, Hanly JG, Urowitz M, Clarke AE, Ruiz-Irastorza G, Gordon C, et al. Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):370-378. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221295
17. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24:181-197.
18. Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann Intern Med.* 1952;36:1-38.
19. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: Revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(10):1155-1167. doi: 10.1177/0961203320930099
20. Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Couser WG. Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet.* 1976;ii:163-166.
21. Scheinberg M. The history of pulse therapy in lupus nephritis (1976–2016). *Lupus Science Medicine.* 2016;3:e000149. doi: 10.1136/lupus-2016-000149
22. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizue-ta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J Clin Med.* 2020;9(9):2709. doi: 10.3390/jcm9092709
23. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reáte-gui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000590. doi: 10.1136/lupus-2021-000590
24. Osborne ED, Jordon JW, Hoak FC, Pschierer FJ. Nitrogen mustard therapy in cutaneous blastomatous disease. *JAMA.* 1947;135: 1123-1128.
25. Alekberova ZS, Parfanovich MI, Nasonova VA, Zhdanov VM. Molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arch Virol.* 1975;47(2):109-121. doi: 10.1007/BF01320551
26. Iwata S, Tanaka Y. Association of viral infection with the development and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:849120. doi: 10.3389/fmed.2022.849120
27. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
28. Gupta S, Kaplan MJ. Bite of the wolf: innate immune responses propagate autoimmunity in lupus. *J Clin Invest.* 2021;131(3): e144918. doi: 10.1172/JCI144918
29. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(10):565-579. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7
30. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
31. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379
32. Johnson SR, Brinks R, Costenbader KH, Daikh D, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1333-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217162
33. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smol-len J, et al.; Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):428-438. doi: 10.1002/acr.23292
34. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev.* 2019:102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
35. Aringer M, Costenbader K, Dörner T, Johnson SR. Advances in SLE classification criteria. *J Autoimmun.* 2022:102845. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102845
36. Sciascia S, Roccatello D, Radin M, Parodis I, Yazdany J, Pons-Estel G, et al. Differentiating between UCTD and early-stage SLE: From definitions to clinical approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(1):9-21. doi: 10.1038/s41584-021-00710-2
37. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
38. Choi MY, Costenbader KH. Understanding the concept of pre-clinical autoimmunity: Prediction and prevention of systemic lupus erythematosus: Identifying risk factors and developing strategies against disease development. *Front Immunol.* 2022;13:890522. doi: 10.3389/fimmu.2022.890522
39. Aringer M, Alarcón-Riquelme ME, Clowse M, Pons-Estel GJ, Vital EM, Dall'Era M. A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221086719. doi: 10.1177/1759720X221086719
40. Barturen G, Babaei S, Català-Moll F, Martínez-Bueno M, Makowska Z, Martorell-Marugán J, et al. Integrative analysis reveals a molecular stratification of systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):1073-1085. doi: 10.1002/art.41610
41. Sandling JK, Pucholt P, Hultin Rosenberg L, Farias FHG, Kozyrev SV, Eloranta ML, et al. Molecular pathways in patients with systemic lupus erythematosus revealed by gene-centred DNA sequencing. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):109-117. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218636
42. Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev.* 2019;18(10):102361. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102361
43. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
44. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3

45. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
46. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-2358. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
47. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reátegui-Sokolova C, Pons-Estel GJ, van Vollenhoven RF, Bertsias G, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000542. doi: 10.1136/lupus-2021-000542
48. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ, Шкиреева СЮ, Насонов ЕЛ. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):218-221. [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, Kireeva SYu, Nasonov EL. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):218-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221
49. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
50. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
51. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al.; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-1557. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
52. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
53. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
54. Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):708-715. [Reshetnyak TM, Nurbayeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):708-715 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-708-715
55. Yavne Y, Edel Y, Berman J, Eviatar T, Shepshelovich D. Quality evaluation of the underlying evidence in the updated treatment recommendations for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):240-248. doi: 10.1093/rheumatology/keab306
56. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
57. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Hoi A, Luo SF, Wu YJ, Chen YH, et al.; Asia-Pacific Lupus Collaboration. 'Not at target': Prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus – a multinational observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):70. doi: 10.1186/s13075-022-02756-3
58. Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):207-216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa267
59. Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus*. 2018;27(10):1577-1581. doi: 10.1177/0961203318786436
60. Shin JI, Li H, Park S, Yang JW, Lee KH, Jo Y, et al. Induction and maintenance treatment of lupus nephritis: A comprehensive review of meta-analyses. *J Clin Med*. 2022;11(2):343. doi: 10.3390/jcm11020343
61. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
62. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: Current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):241-247. doi: 10.1097/BOR.0000000000000381
63. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlun J, Romero-Diaz J, et al.; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
64. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X
65. Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I, Randhawa S, Solomons N. OP0277 AURORA phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis (LN). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:172.2-172.3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5010
66. Sin FE, Isenberg D. An evaluation of voclosporin for the treatment of lupus nephritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(14):1613-1621. doi: 10.1080/14656566.2018.1516751
67. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):311-321. [Nasonov EL, Soloviev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-321 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
68. Yavuz S, Lipsky PE. Current status of the evaluation and management of lupus patients and future prospects. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:682544. doi: 10.3389/fmed.2021.682544
69. Allen ME, Rus V, Szeto GL. Leveraging heterogeneity in systemic lupus erythematosus for new therapies. *Trends Mol Med*. 2021;27(2):152-171. doi: 10.1016/j.molmed.2020.09.009
70. Idborg H, Oke V. Cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus: Value for diagnosis and drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11327. doi: 10.3390/ijms222111327
71. Arora S, Rovin BH. Expert perspective: An approach to refractory lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(6):915-926. doi: 10.1002/art.42092
72. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bor-toluzzi A, et al. One year in review 2022: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):4-14. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/nolysy
73. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
74. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-

- severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-233. doi: 10.1002/art.27233
75. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
  76. Rydén-Aulin M, Voumpas D, Bultink I, Callejas Rubio JL, Caminal-Montero L, Castro A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000163. doi: 10.1136/lupus-2016-000163
  77. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
  78. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920
  79. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: Results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2368-2379. doi: 10.1002/art.38037
  80. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczynski P, et al.; EMBODY Investigator Group. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: Results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):362-375. doi: 10.1002/art.39856
  81. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, et al.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, phase IIb study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):266-276. doi: 10.1002/art.40360
  82. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: Results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R33. doi: 10.1186/ar3738
  83. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):332-340. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207654
  84. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):883-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213032
  85. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885610>
  86. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082416>
  87. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian K, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219.
  88. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
  89. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):816-825. doi: 10.1002/art.41598
  90. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):496-506. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221478
  91. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
  92. Houssiau FA, Thanou A, Mazur M, Ramittere E, Gomez Mora DA, Misterska-Skora M, et al. IFN- $\alpha$  kinoid in systemic lupus erythematosus: Results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):347-355. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216379
  93. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: Results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3077-3087. doi: 10.1002/art.27601
  94. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: A twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):379-389. doi: 10.1002/art.38260
  95. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(4):493-499. doi: 10.1517/13543784.2016.1154943
  96. Furie RA, Bruce IN, Dörner T, Leon MG, Leszczynski P, Urowitz M, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5397-5407. doi: 10.1093/rheumatology/keab381
  97. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168-1178. doi: 10.1002/art.24699
  98. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-3930. doi: 10.1002/art.30613
  99. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
  100. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Cheng-Chung Wei J, Tegzova D, Stohl W, Acayaba de Toledo R, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol.* 2021:e122-e130. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30355-6
  101. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups.

- Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: Combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
102. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
  103. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022;101(2):403-413. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.027
  104. Shrestha S, Budhathoki P, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S, Mir WAY, et al. Belimumab in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(12):e20440. doi: 10.7759/cureus.20440
  105. Plüß M, Piantoni S, Tampe B, Kim AHJ, Korsten P. Belimumab for systemic lupus erythematosus – Focus on lupus nephritis. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;2072143. doi: 10.1080/21645515.2022.2072143
  106. Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, Wagner C, Gordon R, Zhuang Y, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of treatment with sirukumab (CNTO 136) in patients with active lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2174-2183. doi: 10.1002/art.39722
  107. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takeda K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: Data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542-552. doi: 10.1002/art.27221
  108. Wallace DJ, Strand V, Merrill JT, Posa S, Spindler AJ, Eimon A, et al. Efficacy and safety of an interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus: A phase II dose-ranging randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):534-542. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209668
  109. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: Results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-1339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32167-6
  110. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Lipsky P, Fei K, Gordon RM, et al. Maintenance of efficacy and safety of ustekinumab through one year in a phase II multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(5):761-768. doi: 10.1002/art.41179
  111. van Vollenhoven RF, Kalunian KC, Dörner T, et al. Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 07 July 2022. doi: 10.1136/ard-2022-222858
  112. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181762>.
  113. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376827>.
  114. Boedigheimer MJ, Martin DA, Amoura Z, Sánchez-Guerrero J, Romero-Díaz J, Kivitz A, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AMG 811, an anti-interferon- $\gamma$  monoclonal antibody, in SLE subjects without or with lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000226. doi: 10.1136/lupus-2017-000226
  115. Werth VP, Fiorentino D, Sullivan BA, Boedigheimer MJ, Chiu K, Wang C, et al. Brief report: Pharmacodynamics, safety, and clinical efficacy of AMG 811, a human anti-interferon- $\gamma$  antibody, in patients with discoid lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1028-1034. doi: 10.1002/art.40052
  116. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847598>
  117. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895241>.
  118. Werth V, Furie R, Romero-Díaz J, Navarra S, Kalunian K, van Vollenhoven R, et al. BII059. A humanized monoclonal antibody targeting blood dendritic cell antigen 2 on plasmacytoid dendritic cells, shows dose-related efficacy in a phase 2 study in participants with active cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/biib059-a-humanized-monoclonal-antibody-targeting-blood-dendritic-cell-antigen-2-on-plasmacytoid-dendritic-cells-shows-dose-related-efficacy-in-a-phase-2-study-in-participants-with-active-cutaneous> (Accessed: 11th July 2022).
  119. Furie R, Werth VP, Merola JF, Stevenson L, Reynolds TL, Naik H, et al. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1359-1371. doi: 10.1172/JCI124466
  120. Zhang H, Liu Z, Huang L, Hou J, Zhou M, Huang X, et al. The short-term efficacy of bortezomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2017;26(9):952-958. doi: 10.1177/0961203316686703
  121. Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, Jatem E, Salcedo MT, Agraz I, et al. Efficacy and safety of bortezomib in refractory lupus nephritis: A single-center experience. *Lupus*. 2020;29(2):118-125. doi: 10.1177/0961203319896018
  122. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325
  123. Hasni S, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Joyal E, et al. Safety and tolerability of omalizumab: A randomized clinical trial of humanized anti-IgE monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1135-1140. doi: 10.1002/art.40828
  124. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843125>.
  125. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616964>.
  126. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616912>.
  127. 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
  128. 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
  129. Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, Werth VP, Hobar C, et al. LB0004 Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric Tyk2 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: A phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:209. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.5020a
  130. Isenberg D, Furie R, Jones NS, Guibord P, Galanter J, Lee C, et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1835-1846. doi: 10.1002/art.41811
  131. US National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021499>.
  132. Furie RA, Hough DR, Gaudy A, Ye Y, Korish S, Delev N, et al. Iberdomide in patients with systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, phase 2a study. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000581. doi: 10.1136/lupus-2021-000581

133. Burge DJ, Eisenman J, Byrnes-Blake K, Smolak P, Lau K, Cohen SB, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RSLV-132, an RNase-Fc fusion protein in systemic lupus erythematosus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lupus*. 2017;26(8):825-834. doi: 10.1177/0961203316678675
134. Burge D, Doedens J, Eisenman J, Elkon K, Gabel C, Posada J. THU0293 Safety, pharmacokinetics, enzyme activity, and immunogenicity of RSLV-132, a novel RNase fusion protein developed to reduce RNA-containing immune complexes in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:292-293. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2744
135. Szelinski F, Lino AC, Dörner T. B cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(2):125-132. doi: 10.1097/BOR.0000000000000865
136. Piantoni S, Korsten P. Rituximab—a B cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1752-1755. doi: 10.1093/rheumatology/keac095
137. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
138. Atisha-Fregoso Y, Toz B, Diamond B. Meant to B: B cells as a therapeutic target in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2021;131(12):e149095. doi: 10.1172/JCI149095
139. Fernández González R, Abida R, Gisca E, Duarte L, Isenberg DA. Can we predict if patients with SLE will require more than one cycle of rituximab? *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1892-1899. doi: 10.1093/rheumatology/keab527
140. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-1509. doi: 10.2215/CJN.01070118
141. Marinov AD, Wang H, Bastacky SI, van Puijenbroek E, Schindler T, Speziale D, et al. The type II anti-CD20 antibody obinutuzumab (GA101) is more effective than rituximab at depleting B cells and treating disease in a murine lupus model. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):826-836. doi: 10.1002/art.41608
142. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
143. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН, Соловьев СК. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):13-19. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Stanislav ML, Solovoyov SK. Belimumab: Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
144. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
145. Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B cell selection and survival. *Front Immunol*. 2018;9:2285. doi: 10.3389/fimmu.2018.02285
146. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-373. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
147. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD010668. doi: 10.1002/14651858.CD010668.pub2
148. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: A review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(10):925-938. doi: 10.1080/1744666X.2017.1371592
149. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
150. Bela MM, Espinosa G, Cervera R. Next stop in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: B-cell targeted combined therapy. *Lupus*. 2021;30(1):134-140. doi: 10.1177/0961203320965707
151. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos LR, Muller P, Chowdhury K, et al.; BEAT-LUPUS Investigators. Effectiveness of belimumab after rituximab in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(12):1647-1657. doi: 10.7326/M21-2078
152. Aranow C, Allaart C, Amoura Z, Bruce I, Cagnoli P, Furie R, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab (BEL) and rituximab (RTX) sequential therapy in patients with systemic lupus erythematosus: The phase 3, randomized, placebo-controlled BLISS-BELIEVE Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10).
153. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(3):170-178. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
154. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1219. doi: 10.1056/NEJMoa1506348
155. Orvain C, Boulch M, Bousso P, Allanore Y, Avouac J. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1954-1965. doi: 10.1002/art.41812
156. Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med*. 2019;11(482):eaav1648. doi: 10.1126/scitranslmed.aav1648
157. Jin X, Xu Q, Pu C, Zhu K, Lu C, Jiang Y, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(8):1896-1903. doi: 10.1038/s41423-020-0472-1
158. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2021;385(6):567-569. doi: 10.1056/NEJMc2107725
159. Crow MK, Olferviev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
160. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
161. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270
162. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(9):1025-1041. doi: 10.1080/13543784.2020.1797677
163. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: A critical update. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3027-3037. doi: 10.1007/s10067-020-05526-1
164. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN $\alpha$ R MAbs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
165. Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-

- interferon- $\alpha$  receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-439. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810
166. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261
  167. 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
  168. 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
  169. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
  170. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
  171. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama 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
  172. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-3052. doi: 10.1172/JCI98814
  173. König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa E, Tüngler V, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-472. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
  174. Rodero MP, Frémond ML, Rice GI, Neven B, Crow YJ. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e75. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
  175. 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
  176. Bisioendial R, Lubberts E. A mechanistic insight into the pathogenic role of interleukin 17A in systemic autoimmune diseases. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:6600264. doi: 10.1155/2022/6600264
  177. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283-294. doi: 10.1038/nri3823
  178. He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016;22(9):991-993. doi: 10.1038/nm.4148
  179. von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, Rose A, Klaus A, Alexander T, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1407-1415. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207776
  180. Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E, Bertolo M, Rose A, Abdirama D, et al. Low-dose interleukin-2 therapy in refractory systemic lupus erythematosus: An investigator-initiated, single-centre phase 1 and 2a clinical trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e44-e54.
  181. Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, Pham HP, Pitoiset F, El Soufi K, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):209-217. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214229
  182. He J, Zhang R, Shao M, Zhao X, Miao M, Chen J, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):141-149. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215396
  183. Huang X, Chen W, Ren G, Zhao L, Guo J, Gong D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):719-727. doi: 10.2215/CJN.10570918
  184. Li W, Chen W, Sun L. An update for mesenchymal stem cell therapy in lupus nephritis. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7(2):79-89. doi: 10.1159/000513741
  185. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood*. 2009;113(1):214-223. doi: 10.1182/blood-2008-07-168286
  186. Leng XM, Jiang Y, Zhou DB, Tian XP, Li TS, Wang SJ, et al. Good outcome of severe lupus patients with high-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: A 10-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):494-499.
  187. Cao C, Wang M, Sun J, Peng X, Liu Q, Huang L, et al. Autologous peripheral blood haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: the observation of long-term outcomes in a Chinese centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):500-507.
  188. de Silva NL, Seneviratne SL. Haemopoietic stem cell transplantation in Systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:59. doi: 10.1186/s13223-019-0373-y
  189. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011;20(1):5-14. doi: 10.3727/096368910X
  190. Li J, Luo M, Li B, Lou Y, Zhu Y, Bai X, et al. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells in lupus nephritis: Advances and applications. *Front Immunol*. 2022;13:843192. doi: 10.3389/fimmu.2022.843192
  191. Zeng L, Yu G, Yang K, Xiang W, Li J, Chen H. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, and ankylosing spondylitis): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Stem Cells Int*. 2022;2022:9463314. doi: 10.1155/2022/9463314
  192. Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1436-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211073
  193. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A review of complement activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):16. doi: 10.1007/s11926-021-00984-1
  194. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5). [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5) (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
  195. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):245. doi: 10.1186/s12882-020-01888-5
  196. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, McKenna N, Hall AE, Lightstone L, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2286-2288. doi: 10.1093/rheumatology/kev307
  197. Spihlman AP, Gadi N, Wu SC, Moulton VR. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: Focus on immune response and therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474

198. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
199. 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
200. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
201. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
202. Tamariz L, Bast E, Abad M, Klimas N, Caralis P, Palacio A. Post COVID-19 joint pain: Preliminary report of the relationship with antinuclear antibodies and inflammation. *J Med Virol*. 2022;94(8):3479-3481. doi: 10.1002/jmv.27753
203. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Lupus*. 2020;29(12):1571-1593. doi: 10.1177/0961203320950461
204. Erkan D. Expert perspective: Management of microvascular and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1780-1790. doi: 10.1002/art.41891
205. Gao Y, Wang Y, Li R, Zhou X. Comprehensive analysis of clinical trials registration for lupus nephritis therapy on ClinicalTrials.gov. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:680302. doi: 10.3389/fmed.2021.680302

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

**Соловьев С.К.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

**Аршинов А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>

# COVID-19 у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности и в течение года после родов

О.А. Кричевская, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, А.Б. Дёмина, И.А. Андрианова

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:** Кричевская Ольга Аркадьевна,  
[o.krichevskaya@mail.ru](mailto:o.krichevskaya@mail.ru)  
**Contacts:** Olga Krichevskaya,  
[o.krichevskaya@mail.ru](mailto:o.krichevskaya@mail.ru)

**Поступила** 26.04.2022  
**Принята** 27.06.2022

**Цель** исследования — описать течение COVID-19 и его влияние на активность анкилозирующего спондилита (АС) у женщин, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, во время беременности и в течение 1 года после родов.

**Материалы и методы.** Для проспективного наблюдения включено 78 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). В период пандемии COVID-19 (03.2020 — 04.2022) 26 из них наблюдались во время беременности и 22 — в течение максимально 12 месяцев после родов. Средний возраст беременных —  $33,0 \pm 3,9$  года; продолжительность болезни —  $117,0 \pm 72,0$  мес.; средний возраст наблюдавшихся после родов —  $31,5 \pm 4,3$  года. Среднее значение индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности составило  $2,0 \pm 1,4$ ,  $2,0 \pm 1,4$  и  $1,9 \pm 1,5$ , а через 1, 6 и 12 месяцев после родов —  $2,0 \pm 1,3$ ,  $2,2 \pm 1,3$  и  $2,5 \pm 2,0$  соответственно.

**Результаты.** COVID-19 перенесли 4 беременных: 3 из них — в конце 1-го — начале 2-го триместров, 1 — на 38-й неделе беременности. В 3 случаях активность АС была низкой, в 1 случае — высокая, за счет аксиальных проявлений и периферического артрита. У 3 женщин течение COVID-19 было легким, у 1 женщины — среднетяжелым (фебрильная температура более 3 дней). Сухой кашель был только у 1 женщины. Одна беременная отменила терапию АС (цетоллизумаб пэгол (ЦЗП)), после чего усилилась боль в спине воспалительного ритма; в других случаях терапия АС не отменялась, влияния COVID-19 на активность АС не отмечалось.

В течение года после родов 5 женщин перенесли COVID-19, все поддерживали лактацию. На момент инфицирования активность АС у всех пациенток была низкой, 3 женщины получали ЦЗП. Во всех случаях COVID-19 протекал с фебрильной лихорадкой как минимум в течение 1 дня, при этом общие симптомы купировались максимально в течение 7 дней. Сухой кашель был только у 1 женщины. Влияния COVID-19 на активность АС не было выявлено, в том числе и у 2 пациенток, отменивших ЦЗП. Ни одна пациентка не была вакцинирована от COVID-19.

**Заключение.** По предварительным данным, COVID-19 у беременных с АС характеризуется легким и среднетяжелым течением. Во время беременности на фоне продолжающейся терапии усиления активности АС не отмечено. При лактации влияния COVID-19 на исходно низкую активность АС также не выявлено. Одним из основных симптомов COVID-19 при лактации была фебрильная лихорадка вне зависимости от времени до инфицирования, прошедшего после родов.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, беременность, лактация, COVID-19, вирус SARS-CoV-2  
**Для цитирования:** Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Дёмина АБ, Андрианова ИА. COVID-19 у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности и в течение года после родов. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):413–419.

## COVID-19 IN WOMEN WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING PREGNANCY AND WITHIN ONE YEAR AFTER CHILDBIRTH

Olga A. Krichevskaya, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Anastasia B. Demina, Irina A. Andrianova

**Objective** — to describe the course of COVID-19 and its effect on ankylosing spondylitis (AS) activity in women infected with SARS-CoV-2 during pregnancy and within one year after childbirth.

**Material and methods.** 78 pregnant women with confirmed AS (modified New York criteria, 1984) were included for prospective observation. In the course of the COVID-19 pandemic (03.2020 — 04.2022) 26 of them were followed during pregnancy and 22 within maximum 12 months after childbirth. The average age of pregnant patients was  $33.0 \pm 3.9$  years, the duration of the disease was  $117.0 \pm 72.0$  months. The average age of patients after delivery was  $31.5 \pm 4.3$  years. The activity according to the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in the 1st, 2nd and 3rd trimester of pregnancy was  $2.0 \pm 1.4$ ,  $2.0 \pm 1.4$  and  $1.9 \pm 1.5$ . The activity according to BASDAI at 1, 6 and 12 months after delivery was  $2.0 \pm 1.3$ ,  $2.2 \pm 1.3$  and  $2.5 \pm 2.0$  respectively.

**Results.** 4 women were COVID-positive: 3 of them at the beginning of 3rd trimester, 1 — on the 38th week of pregnancy. In 3 cases, the activity of AS was low, in one — high due to axial manifestations and arthritis. In 3 women, the course of COVID-19 was mild, in one — moderate (febrile temperature for more than 3 days); only 1 woman had a dry cough. One pregnant woman canceled AS therapy (certolizumab pegol (CZP)), against which the back pain of the inflammatory rhythm increased. In other cases, AS therapy was not canceled, there was no effect of COVID on AS activity.

Within one year after delivery 5 women were COVID-positive. At the time of infection, AS activity in all patients was low, 3 women received CZP. In all cases, COVID proceeded with febrile fever for at least 1 day, while general symptoms disappeared within a maximum of 7 days. Only 1 woman had a dry cough. No effect of COVID on AS activity was found, including in 2 patients who canceled CZP. None of the patients were vaccinated against COVID.

**Conclusion.** According to preliminary data, COVID in pregnant women with AS is to be characterized by a mild to moderate course. During pregnancy, against the background of ongoing therapy, there was no increase in AS activity. During lactation, there was also no effect of COVID on the initially low AS activity. One of the main symptoms of COVID during lactation was a febrile fever, regardless of the period between the childbirth and infection.

**Key words:** ankylosing spondylitis, pregnancy, lactation, COVID-19, SARS-CoV-2

**For citation:** Krichvskaya OA, Dubinina TV, Ilinykh EV, Demina AB, Andrianova IA. COVID-19 in women with ankylosing spondylitis during pregnancy and within one year after childbirth. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):413–419 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-413-419

Адаптационно-приспособительные изменения, происходящие в организме женщин во время беременности, обуславливают высокий риск заболеваемости и тяжело-го течения респираторных вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) [1]. С одной стороны, чтобы защитить плод от иммунных реакций матери, необходимы изменения в иммунной системе, включающие уменьшение пролиферации и активности Т-клеток. Кроме того, прогестерон и кортизол, концентрация которых повышается при гестации, также принимают участие в ослаблении клеточного иммунитета. С другой стороны, анатомические изменения диафрагмы и грудной клетки, снижение функциональной остаточной емкости легких, гипервентиляция вследствие гормональной стимуляции центра дыхания, расширение дыхательных путей и другие изменения в дыхательной системе беременных способствуют повышенной восприимчивости к респираторным заболеваниям.

В ряде работ было показано, что заболеваемость беременных COVID-19 выше, чем небеременных женщин репродуктивного возраста и в целом в популяции [1, 2]. Более того, многочисленные исследования свидетельствуют о повышенной частоте осложнений беременности и высокой летальности у беременных с COVID-19 [2]. Однако необходимо отметить, что несмотря на накопление знаний о влиянии возбудителя COVID-19 – SARS-CoV-2 (оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*) – на течение и исходы беременности, литературные данные продолжают оставаться спорными и достаточно противоречивыми, и многие вопросы, связанные с влиянием COVID-19 на гестацию, требуют дальнейшего изучения.

Тем не менее в метаанализе [3], включавшем 10 000 беременных с COVID-19 (121 исследование), было показано, что материнские и неонатальные осложнения беременности при COVID-19 встречались чаще, чем у беременных без COVID-19. Наиболее частыми осложнениями беременности на фоне COVID-19 были преждевременные роды – 25% (отношение шансов (ОШ) – 2,5; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,5–3,5), кесарево сечение (КС) – 48% (ОШ=3; 95% ДИ: 2–5), послеродовое кровотечение – 54,5%, низкая масса тела новорожденных – 25% (ОШ=9; 95% ДИ: 2,4–30). Госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии требовалась в среднем в 43% случаев, респираторный дистресс-синдром имел место у 30% новорожденных. Смертность беременных от всех причин составляла 11,3%.

В другом крупном когортном исследовании, выполненном в Великобритании [4], включавшем 706 беременных с COVID-19 и 1424 беременных без COVID-19, также было показано, что COVID-19 ассоциируется с повышенным риском осложнений беременности. Кроме того, было выявлено, что лихорадка и одышка любой продолжительности связаны с повышенным риском тяжелых осложнений у матери (ОШ=2,56; 95% ДИ: 1,92–3,40) и неонатальных осложнений (ОШ=4,97; 95% ДИ: 2,11–11,69).

При этом в работе авторов из Италии, опубликованной в 2022 г. [5], было продемонстрировано отсутствие различий по частоте осложнений беременности у женщин с бессимптомным или легким течением COVID-19 в первом триместре гестации и беременных, не инфицированных SARS-CoV-2.

Что касается течения COVID-19 на фоне беременности, то, по данным ряда систематических обзоров [6, 7], большинство беременных имели бессимптомное или легкое течение инфекции. При симптоматическом течении COVID-19 у беременных и в общей популяции наблюдались сходные клинические характеристики инфекции: наиболее частыми симптомами были лихорадка (40–75,5%), кашель (41–48,5%), миалгии (19–26,5%), озноб (25%) [3, 6, 7]. При этом ряд клинических проявлений встречался реже, чем у взрослых женщин, не имевших беременности: кашель (ОШ=0,7; 95% ДИ: 0,67–0,75), боль в горле (ОШ=0,7; 95% ДИ: 0,6–0,7), диарея (ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,4–0,5), головная боль (ОШ=0,6; 95% ДИ: 0,5–0,6). Аносмия отмечена не более чем у 14% беременных.

В то же время в ряде исследований, выполненных в первый год пандемии [6, 8], сделано заключение о высоком риске госпитализации беременных в отделения интенсивной терапии (4,95%) и потребности в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – 35,87%.

Российские публикации в целом подтверждают данные зарубежных коллег. В исследовании, выполненном в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах в 2020 г. [9], было показано, что заболеваемость беременных COVID-19 была в 3,0 раза выше, чем небеременных взрослых. При наличии беременности госпитализация в реанимационно-анестезиологические отделения требовалась чаще, чем при ее отсутствии (в 3,57 и 2,24% случаев соответственно), при этом потребность в ИВЛ у беременных была ниже (0,5 и 1,1% соответственно). Кроме того, летальность, связанная с COVID-19, у беременных также была ниже, чем у населения в целом (0,14 и 2% соответственно). Более половины (52,7%) беременных перенесли заболевание в легкой форме. Однако осложнения беременности, в частности преждевременные роды (18,3%) и КС (42%), встречались чаще, чем в российской популяции. Безусловно, требуются дальнейшие исследования для трактовки столь противоречивых результатов.

Данные литературы, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2, течения и исходов COVID-19 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в частности спондилоартритах (СпА), крайне разнообразны и, несмотря на накопленный достаточно большой опыт, противоречивы [10]. По предварительным данным российского регистра НИИР/APP, COVID-19 (апрель 2021 г), летальный исход был зарегистрирован у 1 из 27 больных с анкилозирующим спондилитом (АС) [10].

Вызывает интерес работа по изучению исходов COVID-19 при аксиальном СпА (акс-СпА), выполненная в Индии [11]. Авторы анализировали данные 9 766 пациентов с акс-СпА (в том числе 924 пациентов с АС

и 8 842 — с нерентгенологическим СпА) и COVID-19, а также 691 862 пациентов с COVID-19 без какого-либо ревматического заболевания, которые вошли в контрольную группу. Было показано, что течение и исходы COVID-19 в группе акс-СпА были лучше, чем в контрольной группе: при акс-СпА меньше риск летального исхода (ОШ=0,7; 95% ДИ: 0,6–0,8), тяжелого течения COVID-19 (ОШ=0,8; 95% ДИ: 0,7–0,9) и госпитализации (ОШ=0,9; 95% ДИ: 0,8–0,9). Исключение составила лишь частота венозной тромбоэмболии, риск развития которой в группе акс-СпА был выше (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0–1,4). Кроме того, в данной работе не были выявлены различия исходов COVID-19 у пациентов, получавших и не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) в течение года до инфицирования SARS-CoV-2. Авторы ставят вопрос о возможной протективной роли акс-СпА при COVID-19, что требует клинического и теоретического подтверждения. К тому же существует достаточное количество исследований, в которых показано, что терапия иФНО- $\alpha$  ассоциировалась со снижением риска тяжелого течения COVID-19 [10].

Несмотря на наличие большого числа публикаций о взаимовлиянии COVID-19 и ИВРЗ, COVID-19 и беременности, данных о течении COVID-19 у беременных с ИВРЗ крайне мало. Наиболее интересными представляются материалы Глобального ревматологического альянса COVID-19 (The COVID-19 Global Rheumatology Alliance), созданного в марте 2020 г. для сбора и анализа информации о COVID-19 и ИВРЗ [12]. С 30 июня 2020 г. по 14 января 2021 г. в регистр было включено 39 беременных с ревматоидным артритом (9), системной красной волчанкой (9), антифосфолипидным синдромом (6), АС (3) и по одной беременной с другими ИВРЗ. Авторы пришли к выводу о благоприятных исходах беременности у этих пациенток. Однако учитывая крайнюю малочисленность группы, включенной в анализ, необходимо продолжать сбор данных о взаимовлиянии COVID-19, беременности и ИВРЗ, включая СпА, для оптимизации медицинской помощи нашим пациенткам в условиях пандемии.

**Цель исследования** — описать течение COVID-19 и его влияние на активность анкилозирующего спондилита у женщин, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, во время беременности и в течение 1 года после родов.

## Материал и методы

Для проспективного наблюдения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2016 по апрель 2022 г. было включено 78 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984) и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Из них с начала пандемии COVID-19, объявленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г., и на момент написания статьи (апрель 2022 г.) прослежено 26 женщин.

Средний возраст пациенток составил  $33,0 \pm 3,9$  года, продолжительность болезни —  $117,0 \pm 72$  мес. Большинство женщин были позитивны по HLA-B27 (76,7%).

Визиты проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности, а также через 1, 6 и 12 месяцев после родов, при необходимости — чаще. Всем пациенткам выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование.

Для определения активности АС использовались индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity

Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка), которые вычислялись согласно рекомендациям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [13].

Средние значения BASDAI в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности составляли  $2,0 \pm 1,4$ ,  $2,0 \pm 1,4$  и  $1,9 \pm 1,5$  соответственно; медиана ASDAS-СРБ — 1,5 [1,3; 2,1], 1,8 [1,3; 2,5] и 1,7 [1,1; 2,0]; С-реактивного белка (СРБ) — 4,0 [1,1; 6,9], 6,2 [2,4; 12,0] и 2,8 [0,8; 10,0] мг/л соответственно.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности принимали соответственно 6 (23,1%), 11 (42,3%) и 10 (38,5%) пациенток, сульфасалазин — 3 (11,5%), 2 (15,9%) и 1 (3,8%) пациентка. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в 1-м триместре получали 6 беременных (1 — адалимумаб, 1 — этанерцепт, 4 — цертолизумаб пзгол (ЦЗП)), во 2-м триместре — 7 беременных (1 — адалимумаб, 1 — этанерцепт, 5 — ЦЗП), в 3-м триместре — 6 (все — ЦЗП).

Срок родоразрешения составил в среднем  $38,7 \pm 1,6$  недели, рост новорожденных —  $51,9 \pm 2,8$  см, вес новорожденных —  $3226,9 \pm 527,4$  г.

Кроме того, в период пандемии COVID-19 22 женщины наблюдались в течение максимально 12 месяцев после родов. Их средний возраст составил  $31,5 \pm 4,3$  года, длительность болезни —  $124,8 \pm 75,7$  мес. Среднее значение BASDAI через 1, 6 и 12 месяцев после родов составляло  $2,0 \pm 1,3$ ,  $2,2 \pm 1,3$  и  $2,5 \pm 2,0$  соответственно. Медиана ASDAS-СРБ в эти же временные точки составляла 2,2 [1,2; 2,9], 2,0 [1,5; 2,8] и 1,7 [1,3; 2,3] соответственно, медиана СРБ — 6,4 [1,3; 17,1], 7,3 [1,2; 15,0] и 4,8 [3,4; 8,8] мг/л соответственно.

Через 1, 6 и 12 месяцев после родов НПВП принимали 6 (27,3%), 12 (54,5%) и 10 (45,5%) пациенток, глюкокортикостероиды — 2 (9%), 2 (9%) и 0, сульфасалазин — 3 (13,6%), 3 (13,6%) и 3 (13,6%) пациентки соответственно. Из ГИБП после родов пациентки получали только ЦЗП (в течение первого месяца — 3 пациенток, через 6 и 12 месяцев — 5 женщин).

Лактация была налажена у 91% пациенток, продолжительность лактации составила в среднем  $9,7 \pm 3,6$  мес.

Всем пациенткам выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения либо медианы (Ме) и 25-го и 75-го перцентилей.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 19.01.2017).

## Результаты и обсуждение

### COVID-19 у беременных с анкилозирующим спондилитом

В наблюдаемой группе беременных COVID-19 перенесли 4 женщины: 3 из них — в конце 1-го — начале 2-го триместра, одна — на 38-й неделе гестации (табл. 1). Ни одна женщина не была вакцинирована от COVID-19. На момент развития инфекции в 3 случаях активность АС была низкой, в одном — высокой, за счет аксиальных и внеаксиальных проявлений.

Две пациентки получали сульфасалазин, одна – ЦЗП, одна – ибупрофен по требованию.

У 3 женщин течение COVID-19 было легким, у одной – среднетяжелым (фебрильная лихорадка более 3 дней). Обращает внимание, что сухой кашель был только у 1 женщины. Две беременные получали противовирусную терапию, две – симптоматическую. Госпитализация не потребовалась ни в одном случае. У одной беременной с исходно низкой активностью АС на фоне развития симптомов COVID-19 было пропущено 1 введение ЦЗП, после чего отмечено усиление выраженности боли в спине воспалительного ритма. Пациентка самостоятельно приняла решение о возобновлении терапии ЦЗП, после чего боли в спине купировались. В других случаях терапия АС не отменялась, влияния COVID-19 на активность АС не выявлено.

Интересен случай развития COVID-19 у пациентки на 38–39-й неделях беременности с высокой активностью АС (боль в спине воспалительного ритма, энтезиты, СРБ – 8,2 мг/л): фебрильная лихорадка сохранялась в течение 4 дней, другие клинические проявления острой респираторной инфекции – в течение 10 дней. Пациентка получила симптоматическую терапию (парацетамол) амбулаторно. На момент начала первого периода родов тест на ПНК SARS-CoV-2 отрицательный, в связи с чем не было потребности в госпитализации в карантинное акушерское отделение. Женщина была госпитализирована в акушерское физиологическое отделение стационара 3-го уровня, где произошли своевременные самопроизвольные роды: родился доношенный мальчик, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

Таким образом, по предварительным данным нашего наблюдения, COVID-19 у беременных с АС характеризуется

легким и среднетяжелым течением. Усиления активности заболевания на фоне продолжающейся терапии АС не отмечено.

Из препаратов, которые используются в терапии АС и разрешены к применению во время гестации, в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России, при достоверном или предполагаемом COVID-19 возможно продолжение приема НПВП (максимально до 32-й недели гестации), парацетамола и глюкокортикоидов в низких дозах [14]. Сульфасалазин и иФНО-α рекомендовано временно отменить с возможным возобновлением терапии при неосложненном течении COVID-19 через 10–17 дней. Интересно, что на фоне легкого течения COVID-19 беременные (табл. 1) и женщины после родов, поддерживающие грудное вскармливание (табл. 2), несмотря на рекомендации ревматологов, самостоятельно принимали решение о продолжении противоревматической терапии или ее возобновлении ранее рекомендованных сроков. Можно предположить, что пациентки боялись усиления активности основного заболевания при отмене противовоспалительной терапии, а их общее состояние во время инфекции значимо не ухудшалось.

Результаты нашего наблюдения в целом соответствуют цитируемым выше материалам регистра The COVID-19 Global Rheumatology Alliance [12]. Однако следует учитывать, что авторы указанной статьи приводят общие данные по исходам беременности и течению COVID-19 у женщин с ИВРЗ без разделения на отдельные нозологии. Большинство беременных (59%) перенесли COVID-19 во втором триместре гестации. В 79,5% случаев имела место ремиссия или низкая активность

Таблица 1. COVID-19 у беременных с анкилозирующим спондилитом

Имя, возраст	Я., 34 года	П., 38 лет	В., 32 года	Г., 27 лет
Длительность АС	84 мес.	264 мес.	72 мес.	72 мес.
Дата начала COVID-19	06.2021	10.2021	01.2022	02.2022
Срок беременности	12–13 недель	13 - 14 недель	38 – 39 недель	14 -15 недель
Подтверждение COVID-19	IgM (+), IgG (+)	ПНК SARS-CoV-2 (+)	ПНК SARS-CoV-2 (+)	ПНК SARS-CoV-2 (+)
Клинические проявления COVID-19	t=37,5° (3 дня)	t=38,0° (2 дня)	t=38,5° (4 дня)	t=38,1° (1 день)
	Аносмия, ринит, общая слабость (7 дней)	Боль в горле, сухой кашель, общая слабость (7 дней)	Боль в горле, ринит, общая слабость (10 дней)	Боль в горле, ринит (3 дня)
Терапия COVID-19	Интерферон α-2b интраназально (гриппферон)	Интерферон α-2b интраназально (гриппферон)	Парацетамол	Парацетамол
Показатели активности АС на момент заболевания COVID-19	BASDAI=2,0		BASDAI=4,0	BASDAI=2,2
	ASDAS-СРБ=2,0	BASDAI=0,8	ASDAS-СРБ=2,7	ASDAS-СРБ=1,4
	СРБ=6,9 мг/л		СРБ= 8,2 мг/л	СРБ=0,2 мг/л
Терапия АС	Сульфасалазин – 2 г/день	ЦЗП – 200 мг каждые 2 недели	Сульфасалазин – 2 г/день	НПВП – по требованию
Влияние COVID-19 на активность АС	Нет	Усиление боли в спине воспалительного ритма; купирование симптомов при возобновлении терапии ЦЗП	Нет	Нет
Отмена терапии АС на фоне COVID-19	Нет	Пропущено 1 введение ЦЗП	Нет	Нет
Исход беременности	Экстренное КС (40 недель). Новорожденный – мальчик, 52 см, 3 280 г, 8/9 баллов по шкале Апгар	Плановое КС (39 недель). Новорожденный – мальчик, 52 см, 3 454 г, 8/9 баллов по шкале Апгар	Естественные роды (40 недель). Новорожденный – мальчик, 54 см, 3 400 г, 8/9 баллов по шкале Апгар	Пролонгируется, 31–32 недели (на момент написания статьи)

Примечание: АС – анкилозирующий спондилит; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G; ПНК – рибонуклеиновая кислота; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; СРБ – С-реактивный белок; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; КС – кесарево сечение

ИВРЗ. На момент инфицирования вирусом SARS-CoV-2 23% женщин получали глюкокортикоиды в низких дозах, 36% – гидроксихлорохин, 15% – иФНО-α, по 10% – азатиоприн и сульфасалазин, 3% – колхицин. Данные о продолжении противоревматической терапии на фоне COVID-19 были получены только в 6 случаях: 2 беременные временно отменили иФНО-α, также было по одному случаю отмены и продолжения терапии сульфасалазином и гидроксихлорохином. Клинические симптомы COVID-19 отмечали 92,3% беременных, наиболее частыми проявлениями были кашель (в отличие от нашей группы) и лихорадка. 82% женщин не получали медикаментозной терапии по поводу COVID-19; 10 беременных были госпитализированы, двум из них потребовалась дополнительная кислородная поддержка. Не было зафиксировано ни одного летального исхода. В подавляющем большинстве случаев (72,7%) беременность закончилась срочными родами, у 3 женщин были поздние преждевременные роды, у 1 – выкидыш. Несмотря на значительные ограничения данного исследования в связи с малым числом выборки и методологией (описание случаев), авторы высказывают осторожный оптимизм в отношении возможности благоприятных исходов беременности у женщин с ИВРЗ, перенесших COVID-19.

Безусловно, беременные с ИВРЗ стали особенно уязвимой группой во время пандемии COVID-19, учитывая, что исходы беременности в значительной степени определяются тщательным ее мониторингом со стороны как акушеров-гинекологов, так и ревматологов, что было не всегда возможно при перегрузке системы здравоохранения.

Представляет интерес опыт Нью-Йоркских клиник по наблюдению за беременными с ИВРЗ в первую волну пандемии [15]. Почти 60% из них отметили изменения в диспансерном наблюдении, в 28% случаев очные визиты были заменены на телемедицинские, а в 16% случаев очные визиты к акушеру-гинекологу отменены и не перенесены. В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 5 от 28.12.2021), «необходимо отменить/отложить все амбулаторные посещения, если это обязательно для пациентки и есть возможность дистанционного наблюдения за пациенткой» и «внедрить телемедицинское консультирование и дистанционное мониторинг состояния для всех беременных, особенно группы высокого риска» [16]. В период ухудшения эпидемиологической обстановки нашим пациенткам при условии их стабильного состояния очные визиты были заменены на дистанционные, при необходимости очного визита время пребывания в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и перемещения по подразделениям (например, для выполнения ультразвукового исследования суставов) были минимизированы.

**COVID-19 у женщин с анкилозирующим спондилитом в течение года после родов**

Перенесли COVID-19 в течение года после родов 5 женщин; на момент заболевания COVID-19 все они поддерживали лактацию (табл. 2). Ни одна женщина не была вакцинирована от COVID-19. Во всех случаях COVID-19 протекал с фебрильной лихорадкой как минимум в течение 1 дня.

**Таблица 2. COVID-19 у женщин с анкилозирующим спондилитом в течение года после родов**

Имя, возраст	В., 36 лет	Ш., 28 лет	К., 31 год	Н., 33 года	И., 32 года
Длительность АС	240 мес.	48 мес.	240 мес.	48 мес.	168 мес.
Дата начала COVID-19	07.2021	08.2021	01.2022	01.2022	01.2022
Срок после родов	1 месяц	11 месяцев	6 месяцев	3 месяца	1 месяц
Подтверждение COVID-19	PHK SARS-CoV-2 (+)	Вероятный (клинически подтвержденный) PHK SARS-CoV-2 (+) у члена семьи	Вероятный (клинически подтвержденный) PHK SARS-CoV-2 (+) у члена семьи	PHK SARS-CoV-2 (+)	PHK SARS-CoV-2 (+)
Клинические проявления COVID-19	t=39,0° (3 дня) Озноб, боль в горле, сухой кашель (7 дней)	t=38,2° (3 дня) Ринит, общая слабость (3 дня)	t=38,4° (3 дня) Ринит, общая слабость (7 дней)	t=38,5° (1 день) t=37,5° (2 дня) Боль в горле, ринит (5 дней)	t=39,0°, озноб (1 день) Боль в горле, ринит, общая слабость (10 дней)
Терапия COVID-19	Ибупрофен	Нет	Ибупрофен	Нет	–
Показатели активности АС на момент заболевания COVID-19	BASDAI=2,2 ASDAS-CPБ=1,5 CPБ=1,3 мг/л	BASDAI=0 ASDAS-CPБ=0,7 CPБ=0,4 мг/л	BASDAI=1,2 ASDAS-CPБ=1,1 CPБ=0,8 мг/л	BASDAI=1,0 ASDAS-CPБ=0,8 CPБ=0,2 мг/л	BASDAI=2,8 ASDAS-CPБ=1,4 CPБ=2,1 мг/л
Терапия АС	ЦЗП – 200 мг каждые 2 недели	ЦЗП – 200 мг каждые 2 недели	ЦЗП – 200 мг каждые 2 недели	–	Нет
Влияние COVID-19 на активность АС	Нет	Нет	Нет	Нет	Усиление, боли в спине воспалительного ритма; купирование на фоне ЛФК
Отмена терапии АС на фоне COVID-19	Пропущено 2 введения ЦЗП	Нет	Пропущено 1 введение ЦЗП	–	–
Лактация	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

*Примечание:* АС – анкилозирующий спондилит; PHK – рибонуклеиновая кислота; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; CPБ – С-реактивный белок; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; ЛФК – лечебная физкультура

При этом обращает внимание, что сухой кашель был только у 1 женщины. На момент инфицирования вирусом SARS-CoV-2 активность АС у всех пациенток была низкой, 3 женщины получали ЦЗП. Усиление активности АС на фоне COVID-19 отметила одна пациентка, не получавшая терапию по поводу основного заболевания после родов. При возобновлении занятий лечебной физкультурой боли в спине купировались в течение 2 дней. В других случаях влияния COVID-19 на активность АС не было выявлено, в том числе у 2 пациенток, отменивших ЦЗП. Все женщины продолжили лактацию во время инфекции. У 3 детей были легкие катаральные явления в течение 3 дней, двум детям был выполнен ПЦР-тест, РНК SARS-CoV-2 обнаружена в одном случае.

Таким образом, можно предположить, что на фоне лактации COVID-19 существенно не влияет на исходно низкую активность АС. Интересно, что одним из основных симптомов COVID-19 у всех пациенток была фебрильная лихорадка вне зависимости от времени инфицирования, прошедшего после родов.

В начале пандемии COVID-19 недостаток информации о вертикальной передаче SARS-CoV-2 через грудное молоко привел к тому, что подтвержденная инфекция COVID-19 у матери рассматривалась как противопоказание к грудному вскармливанию [1]. В настоящее время в некоторых работах показано наличие РНК SARS-CoV-2 в грудном молоке [1]. Однако большинство авторов сходятся во мнении об отсутствии передачи SARS-CoV-2 от матери новорожденному при лактации [17]. Кроме того, было продемонстрировано присутствие в грудном молоке инфицированных женщин антител к SARS-CoV-2, способных нейтрализовать вирус [17]. Несмотря на недостаток на сегодняшний день точных данных о вертикальной передаче COVID-19 при

лактации, ВОЗ, учитывая неоспоримую важность грудного молока для младенцев, рекомендует продолжить грудное вскармливание при условии соблюдения матерью правил респираторной гигиены и защитных мер (тщательное мытье рук, кормление в маске и др.) [18].

Таким образом, многие вопросы, связанные со взаимодействием АС, беременности и COVID-19, остаются нерешенными. Единственным доказанным способом специфической профилактики COVID-19 является вакцинация, несмотря на продолжающуюся дискуссию об эффективности и безопасности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ИБПЗ [14]. В связи с высокой вероятностью инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности плановая вакцинация рекомендована женщинам как на прегравидарном этапе [1, 16], так и во время гестации (в России – препаратом «Гам-КОВИД-Вак» в группе риска тяжелого течения COVID-19 с 22-й недели беременности) [1, 19].

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (АААА-А19-119021190147-6), утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрова УЛ, Шмаков РГ. Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем? *Акушерство и гинекология*. 2022;2:4-11. [Petrova UL, Shmakov RG. The 2019 novel coronavirus infection and pregnancy: What do we know? *Obstetrics and Gynecology*. 2022;2:4-11 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2022.2.4-11
- Сухих ГТ, Долгушина НВ, Шмаков РГ, Климов ВА, Яроцкая ЕЛ, Петрова УЛ. Исходы беременности у пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности: предварительные данные. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:5-8. [Sukhikh GT, Dolgushina NV, Shmakov RG, Klimov VA, Yarotskaya EL, Petrova UL. Pregnancy outcomes after maternal COVID-19 vaccination during pregnancy: Preliminary data. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;11:5-8 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.11.5-8
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. doi: 10.1002/rmv.2208
- Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
- Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Bertero L, Bovetti M, et al. Obstetric and neonatal outcomes after SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A prospective comparative study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(2):393-401. doi: 10.1111/jog.15105
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al.; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320
- Reale SC, Lumbreras-Marquez MI, King CH, Burns SL, Fields KG, Diouf K, et al. Patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection in parturients admitted for labour and delivery in Massachusetts during the spring 2020 surge: A prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(1):24-33. doi: 10.1111/ppe.12743
- Figueiro-Filho EA, Yudin M, Farine D. COVID-19 during pregnancy: An overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med*. 2020;48(9):900-911. doi: 10.1515/jpm-2020-0364
- Белокриницкая ТЕ, Артымук НВ, Филиппов ОС, Фролова НИ. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:48-54. [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filipov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:48-54. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.2.48-54
- Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
11. Raiker R, Pakhchanian H, Kavadiachanda C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S. Axial spondyloarthritis may protect against poor outcomes in COVID-19: Propensity score matched analysis of 9766 patients from a nationwide multi-centric research network. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):721-730. doi: 10.1007/s10067-021-05979-y
  12. Bermas BL, Gianfrancesco M, Tanner HL, Seet AM, Aguiar MC, Al Adhoubi NK, et al. COVID-19 in pregnant women with rheumatic disease: Data from The COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *J Rheumatol*. 2022;49(1):110-114. doi: 10.3899/jrheum.210480
  13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
  14. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
  15. Stamm B, Vitone G, Frey M, Vega J, Salmon J, Crow M, et al. Experience of pregnant rheumatology outpatients from a tertiary hospital in New York city during the COVID-19 pandemic. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/experience-of-pregnant-rheumatology-outpatients-from-a-tertiary-hospital-in-new-york-city-during-the-covid-19-pandemic> (Accessed: 15.04.2022).
  16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации; версия 5 от 28.12.2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Organization of medical care for pregnant women, women in childbirth, new mothers and newborns with a new coronavirus infection COVID-19: guidelines; version 5. 12.28.2021 (In Russ.)]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP\\_preg\\_5.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf) (Accessed: 15.04.2022).
  17. Singh AP, Kumar VH, Panda S. Supporting breastfeeding in 2021 and beyond-lessons from the pandemic. *Pediatr Rep*. 2021;13(2):289-301. doi: 10.3390/pediatric13020037
  18. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. COVID-19 и грудное вскармливание: документ с изложением позиции. [World Health Organization, Regional Office for Europe. COVID-19 and breastfeeding: Position paper (In Russ.)]. URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/439749/breastfeeding-COVID-19-rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/439749/breastfeeding-COVID-19-rus.pdf) (Accessed: 15.04.2022).
  19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19: временные методические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Procedure for vaccination of the adult population against COVID-19: Temporary guidelines. 2021 (In Russ.)]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/804/original/VACC\\_VMR\\_240821\\_2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/804/original/VACC_VMR_240821_2.pdf) (Accessed: 15.04.2022).

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

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

**Ильиных Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

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

**Андрианова И.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>

### Прозрачность исследования

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

# Аваскулярный некроз как проявление постковидного синдрома. Клинические наблюдения

Т.В. Бекетова<sup>1,2,3</sup>, Н.О. Левина<sup>1</sup>, Д.О. Ладыгина<sup>1</sup>, В.В. Бабак<sup>2</sup>, М.Ф. Бекетова<sup>4</sup>, Т.Н. Краснова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

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

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Московский политехнический университет»

107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая

Семёновская, 38

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени

М.В. Ломоносова»

119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 12

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of the Administrative

Directorate of the President of the Russian Federation

121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>3</sup>Moscow Polytechnic University

107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) может проявляться широким спектром внелегочных симптомов и иметь отдаленные последствия в рамках так называемого постковидного синдрома (ПКС). Проявления ПКС демонстрируют широкий клинический спектр и включают, наряду с кардиологическими, пульмонологическими, неврологическими, желудочно-кишечными, дерматологическими, психическими симптомами, сосудистые тромбозы и аваскулярный некроз (АВН) костей.

Представлены собственные наблюдения развития АВН костей у 3 пациенток, перенесших COVID-19, с двусторонним поражением легких, у которых через 4–9 месяцев отмечено появление первых признаков АВН, характеризовавшихся прогрессирующим многоочаговым поражением костей, подтвержденным при магнитно-резонансной томографии, что сопровождалось повышением уровня С-реактивного белка.

Обсуждаются патогенетические механизмы развития АВН в рамках ПКС. Рассматривается значение консервативных и хирургических методов в лечении заболевания. Поскольку после COVID-19 возможно развитие АВН костей различной локализации, в том числе с длительным латентным периодом, требуется продолжительный мониторинг пациентов после коронавирусной инфекции. Необходимо дальнейшее изучение проблемы ПКС, включая АВН.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, аваскулярный некроз, остеонекроз, лонг-ковид, COVID-19, коронавирусная болезнь 2019

**Для цитирования:** Бекетова ТВ, Левина НО, Ладыгина ДО, Бабак ВВ, Бекетова МФ, Краснова ТН. Аваскулярный некроз как проявление постковидного синдрома. Клинические наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):420–426.

## AVASCULAR NECROSIS AS A PART OF POST-COVID SYNDROME. CASE REPORTS

Tatiana V. Beketova<sup>1,2,3</sup>, Natalia O. Levina<sup>1</sup>, Daria O. Ladygina<sup>1</sup>, Valeriya V. Babak<sup>2</sup>, Mariia F. Beketova<sup>4</sup>, Tatiana N. Krasnova<sup>4</sup>

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can manifest with a wide range of extrapulmonary symptoms and have long-term consequences (so-called post-covid syndrome (PCS) or “long COVID-19”). Manifestations of PCS show a wide clinical spectrum and include cardiac, pulmonary, neurological, gastrointestinal, dermatological, mental symptoms, vascular thrombosis and avascular necrosis (AVN) of the bones.

We present our own observations of the development of bone’s AVN in 3 patients who underwent COVID-19 with bilateral lung disease, in whom after 4–6 months the first signs of AVN were noted and characterized by a progressive multifocal lesion, which was accompanied by an increase of C-reactive protein concentration.

The pathogenetic mechanisms of AVN development in the framework of PCS are discussed. The importance of conservative and surgical methods in the treatment of the disease are considered. Since the development of AVN of various localizations with a long latent period is possible after COVID-19, long-term monitoring of patients is required. Further study of the problem of PCS in general and AVN in particular is required.

**Key words:** post-COVID syndrome, avascular necrosis, osteonecrosis, long-COVID, COVID-19, coronavirus disease 2019

**For citation:** Beketova TV, Levina NO, Ladygina DO, Babak VV, Beketova MF, Krasnova TN. Avascular necrosis as a part of post-COVID syndrome. Case reports. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):420–426 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-420-426

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) тяжело течения может проявляться широким спектром внелегочных симптомов и иметь отдаленные последствия в рамках так называемого постковидного синдрома (ПКС). До настоящего времени не разработано общепринятого определения и единой номенклатуры ПКС; тем не менее, термин широко используется в литературе. Классификация, предложенная С. Fernández-de-Las-Peñas и соавт. [1], опирается на временные рамки: до 4–5 недель после начала COVID-19 – симптомы, потенциально связанные с инфекцией (potentially infection-related symptoms);

с 5-й по 12-ю неделю – острые постковидные симптомы (acute post-COVID symptoms); с 12-й по 24-ю неделю – отдаленные постковидные симптомы (long post-COVID symptoms); более 24 недель – персистирующие постковидные симптомы (persistent post-COVID symptoms). Осенью 2021 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала определение постковидного состояния (post COVID-19 condition), включив в него симптомы, обычно возникающие спустя 3 месяца после COVID-19, длящихся не менее 2 месяцев и не объяснимые другими причинами [2].

ПКС может быть представлен широким спектром полиорганых проявлений,

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 12

**Контакты:** Бекетова Татьяна Валентиновна, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)  
**Contacts:** Tatiana Beketova, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

Поступила 23.05.2022  
 Принята 27.06.2022

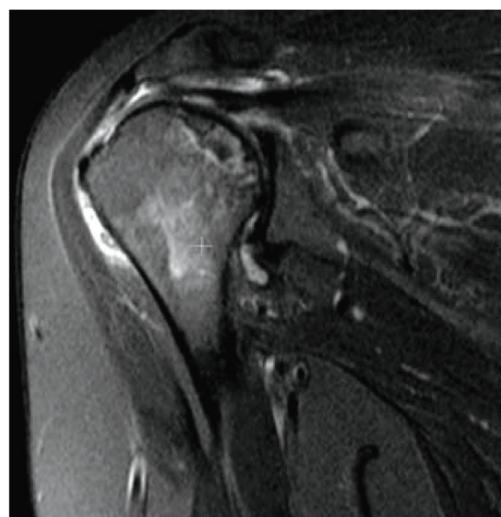
включая кардиологические (боли за грудной, тахикардия, аритмии), пульмонологические (одышка, кашель, изменения легочной паренхимы), неврологические (головная боль, anosmia), желудочно-кишечные, дерматологические, мышечно-суставные (артралгии или артрит, миалгии), психические (тревожные расстройства, бессонница, когнитивные нарушения, деменция) и др. [3–7]. В метаанализе S. Lopez-Leon и соавт. [8] патологические изменения легких по данным компьютерной томографии (КТ) сохранялись спустя 60–100 дней с начала COVID-19 в среднем в 34% случаев. У пациентов с ПКС наиболее часто выявляли усталость (58%), головную боль (44%), расстройство внимания (27%), выпадение волос (25%), одышку (24%), агевзию (23%), anosmia (21%). Симптомы, имеющие значение для ревматологии, менее распространены; так, артралгии присутствовали в 19% случаев, кожные высыпания – в 12%, поражение почек – в 1% [8]. ПКС также может проявляться синдромом Гийена – Барре [9, 10], тромбозами сосудов разного типа и калибра [11], аваскулярными некрозами (АВН) костей [12]. Описаны случаи манифестации ревматических заболеваний после перенесения коронавирусной инфекции [13–15].

Представляем собственное наблюдение трех случаев АВН костей, возникших после COVID-19; основные данные суммированы в таблице 1.

#### Наблюдение 1

Пациентка 65 лет с остеоартрозом в апреле 2021 г перенесла коронавирусную инфекцию, характеризовавшуюся тяжелой двусторонней вирусной пневмонией с поражением 95–100% легочной паренхимы по данным КТ. Лечение включало метипред 24 мг в сутки с последующей отменой, тоцилизумаб 400 мг, олоклизумаб 128 мг, циклофосфан 200 мг, антикоагулянты. Через 4 месяца пациентка отметила боль и припухлость в левом голеностопном суставе. Еще через два месяца, в октябре 2021 г., при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена картина обширных зон инфаркта костного мозга в метадиафизах бедренной и большеберцовой костей. Спустя месяц присоединились боли в правом плечевом суставе и тазобедренных суставах. По месту жительства назначали лечение вазпростаном, антикоагулянтами (ривароксабан, затем апиксабан), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), остеогеноном, препаратами витамина D и кальция. В связи с выявлением гиперпродукции ревматоидного фактора (110 МЕ/мл) предполагали ревматоидный артрит; назначался сульфасалазин, который был отменен в связи с развитием нежелательной реакции в виде кожных высыпаний. Спустя 8 месяцев после COVID-19 по данным МРТ выявлены множественные изменения в костях, включая

картину АВН головок бедренных костей 3–4-й стадии по Ficat – Arlet [16], АВН головки плечевой кости 4-й стадии (рис. 1а), инфаркта костного мозга левой бедренной и большеберцовой костей (рис. 1б), остеита плечевой кости, начальной стадии АВН полулунной кости правой кисти. Уровень С-реактивного белка (СРБ) – 27,4 мг/л. По данным иммунологического обследования исключены ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системные васкулиты, антифосфолипидный синдром. Диагностирован ПКС. Назначена ибандроновая кислота, продолжено лечение апиксабаном 10 мг в сутки, препаратами витамина D и кальция. Планируется эндопротезирование правого тазобедренного сустава, левого коленного сустава.



а



б

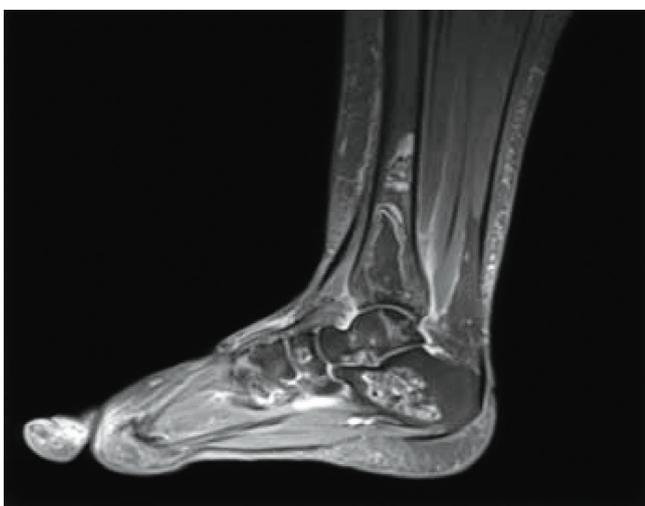
**Рис. 1.** МРТ-картина аваскулярного некроза головок правой плечевой кости 4-й стадии (а), левой бедренной и большеберцовой костей (б) у пациентки 65 лет с остеоартрозом через 8 месяцев после COVID-19

**Наблюдение 2**

Пациентка 49 лет с саркоидозом легких в стадии безмедикаментозной ремиссии в октябре 2020 г. перенесла COVID-19 с тяжелым двусторонним поражением 90% паренхимы легких по данным КТ. Проводили терапию глюкокортикоидами (ГК) парентерально, левимизабом, антикоагулянтами. Спустя 9 месяцев, в июле 2021 г появились боли и отек в области правого голеностопного сустава, что связывала с переохлаждением. При КТ голеностопного сустава изменений не выявлено; по месту жительства назначали физиотерапевтическое лечение, НПВП – без эффекта. При повторном обследовании через месяц по данным МРТ выявлены множественные участки поражения костей нижних конечностей, включая АВН 2-й стадии головок бедренных костей (рис. 2а), участки инфарктов костного мозга в дистальной трети большеберцовой кости (размерами 56,5×19×27 и 12×30×15 мм), в таранной кости (17×24×16,5 мм), в пяточной кости (45×23×24 мм), в ладьевидной кости (9×9,5×14 мм), в медиальной клиновидной кости (7×3×2 мм); зоны отека костного мозга в большеберцовой и таранной костях (рис. 2б); отмечен выпот в полости голеностопного сустава и межплюсневых суставов,



а



б

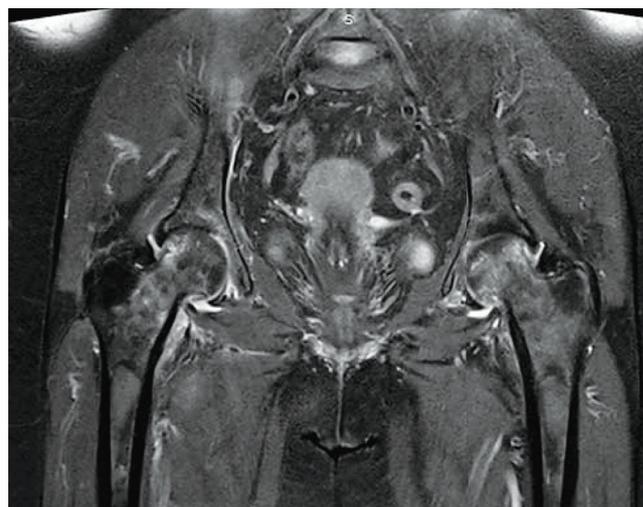
**Рис. 2.** МРТ-картина аваскулярного некроза головок бедренных костей 2-й стадии (а), большеберцовой, таранной, пяточной, ладьевидной и медиальной клиновидной костей правой нижней конечности (б) у пациентки 49 лет с ремиссией саркоидоза через 10 месяцев после COVID-19

тендовагинит длинного сгибателя большого пальца. Уровень СРБ – 26,7 мг/л. При КТ данных, свидетельствующих о наличии активного саркоидоза легких, не выявлено; при ультразвуковом исследовании слюнных желез патологические изменения не отмечались. Диагностирован ПКС. Назначены золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция.

**Наблюдение 3**

Пациентка 64 лет, страдающая постменопаузальным остеопорозом и остеоартрозом, в январе 2021 г. перенесла COVID-19 с двусторонним поражением 10–15% паренхимы легких по данным КТ. Получала противовирусные препараты (фавипиравир), ГК (дексаметазон внутривенно), антибиотики (амоксциллин с клавулановой кислотой). Через 6 месяцев, в июле 2021 г., появились боли в области тазобедренных суставов с обеих сторон и в левом коленном суставе. При МРТ выявлена картина АВН головки правой бедренной кости 2-й стадии и головки левой бедренной кости 3-й стадии. По месту жительства внутрисуставно вводили ГК (бетаметазон), гиалуроновую кислоту – без положительного эффекта. Через год после COVID-19 при обследовании отмечалось повышение лабораторных показателей воспалительной активности (СРБ – 29 мг/л; интерлейкин 6 – 20,6 пг/мл). По данным МРТ выявлена картина АВН головки правой бедренной кости 2-й стадии и головки левой бедренной кости 3-й стадии, двустороннего коксартроза с выпотом в полости тазобедренных суставов (рис. 3). При МРТ коленных суставов выявлены зоны инфарктных изменений костного мозга в проксимальных отделах левой большеберцовой кости, двусторонние признаки гонартроза 2-й степени, пателло-фemorального артроза 2-й степени, дегенеративные изменения медиальных менисков в области тела и заднего рога. Диагностирован ПКС. Назначены золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция.

Таким образом, в трех представленных случаях у пациенток с саркоидозом, остеопорозом и/или остеоартрозом через 4–9 месяцев после COVID-19 при двустороннем поражении легких, в двух случаях тяжелого течения (4-я степень тяжести по КТ) отмечено появление первых признаков АВН костей, который носил многоочаговый характер, во всех случаях включал поражение головок бедренных костей, сопровождался повышением лабораторных



**Рис. 3.** МРТ-картина аваскулярного некроза головок бедренных костей у пациентки 64 лет с остеопорозом и остеоартрозом через 12 месяцев после COVID-19

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с аваскулярным некрозом в рамках постковидного синдрома по данным собственного наблюдения

№ п/п	Пол, возраст	Основной диагноз	Проявления COVID-19. Лечение COVID-19	Проявления АВН по данным МРТ. Уровень СРБ	Лечение АВН
1	Ж., 65 лет	Остеоартроз	Лихорадка, двусторонняя пневмония (4-я степень тяжести по КТ; 95–100% поражения легких). Метипред – 24 мг/сут.; тоцилизумаб – 400 мг; олокизумаб – 128 мг; циклофосфан – 200 мг; антикоагулянты.	АВН головок бедренных костей, инфаркт костного мозга левой бедренной и большеберцовой костей. АВН головки плечевой кости 4-й степени; остеит плечевой кости; начальная стадия АВН полулунной кости правой кисти. СРБ – 27,4 мг/л.	Ибандроновая кислота, аликсабан, препараты витамина D и кальция, антикоагулянты
2	Ж., 49 лет	Саркоидоз	Лихорадка, двусторонняя пневмония (4-я степень тяжести по КТ; 90% поражения легких). Глюкокортикоиды, левилимаб, антикоагулянты.	АВН головок бедренных костей 2-й степени; двусторонние многочисленные участки инфарктов костного мозга: в дистальной трети большеберцовой кости, таранной, пяточной, ладьевидной и медиальной клиновидной кости; односторонний инфаркт малоберцовой кости. СРБ – 26,7 мг/л.	Золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция, антикоагулянты
3	Ж., 64 года	Остеопороз, остеоартроз	Лихорадка, двусторонняя пневмония (1-я степень тяжести по КТ; 10–15% поражения легких). Дексаметазон, амоксициллин с клавулановой кислотой.	АВН головки правой бедренной кости 2-й стадии и головки левой бедренной кости 3-й стадии; зоны инфарктных изменений костного мозга в проксимальных отделах левой большеберцовой кости. СРБ – 29 мг/л	Золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция, антикоагулянты

Примечание: АВН – аваскулярный некроз; МРТ – магнитно-резонансная томография; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография

показателей воспалительной активности (через 8–12 месяцев уровень СРБ составил 26,7–29 мг/л). Начальными проявлениями АВН были артралгии, которые относят к нередким симптомам ПКС (39%) [17]. Таким образом, можно предполагать, что артралгии могут быть предвестником развития АВН, что заставляет внимательно относиться к состоянию пациентов, перенесших COVID-19.

В литературе имеются описания случаев развития АВН после COVID-19. Так, S. Agarwala и соавт. наблюдали 3 мужчин 36–39 лет с АВН головок бедренных костей 2-й стадии, диагностированным спустя 45–67 дней после COVID-19, лечение которого включало ГК (суммарная доза преднизолона варьировала от 400 до 1250 мг и в среднем составляла 758 мг) [12]. F. Alkindi и соавт. описали развитие АВН головок бедренных костей и инфаркта костного мозга в дистальном отделе правой бедренной кости и проксимальных частях обеих большеберцовых костей у пациента 29 лет спустя 6 месяцев после COVID-19, в острый период которого назначались метипред (40 мг в сутки), тоцилизумаб и гидроксихлорохин [18]. В соответствии с метаанализом, проведенным W. Li и соавт. [19], частота АВН у пациентов с COVID-19, получавших лечение высокими дозами ГК, составила 40%. Интересно, что у больных системной красной волчанкой с доказанным влиянием ГК на развитие АВН частота последнего по данным когортных исследований, как правило, была ниже и варьировала в пределах 10–15% [20].

Во всех представленных нами случаях пациентам назначались ГК в острую фазу коронавирусной инфекции; у одной больной ранее был диагностирован остеопороз. Среди причин отдаленных последствий COVID-19, таких как АВН, активно обсуждается значение ГК, назначаемых при тяжелых формах коронавирусной инфекции [21]. Известно, что риск стероидного АВН возрастает при использовании высоких доз и при длительном применении ГК [22]. В среднем АВН диагностируют спустя 6–12 месяцев после назначения ГК [23]. Существенное повышение частоты

АВН связывают с дозой преднизолона более 20 мг в сутки; при этом каждое последующее увеличение дозы на 10 мг ассоциируется с повышением риска АВН на 3,6% [24]. Предложено классифицировать пациентов на группы риска АВН в соответствии с кумулятивной дозой метипреда (или его эквивалента): при дозе более 2000 мг определяется высокий риск; менее 2000 мг – средний риск; у пациентов, не принимавших ГК – низкий риск АВН [19]. Помимо лечения ГК, следует учитывать показатели костной плотности до COVID-19 [25] и дефицит витамина D [26], поскольку эти факторы могут повлиять на риск АВН.

Вместе с тем высокие дозы ГК можно рассматривать как маркер тяжелого течения COVID-19. У пациентов со средней и тяжелой формами COVID-19, которым наиболее часто назначаются ГК, отмечена очень высокая частота развития ПКС (92,3 и 92,9% соответственно) [27]. В представленных нами наблюдениях у 2 из 3 пациентов COVID-19 протекал тяжело (4-я степень тяжести по КТ). Наряду с ГК в развитии АВН в рамках ПКС следует обсуждать иммуновоспалительные механизмы COVID-19, включая иммунотромбоз [28–30]. Так, в небольшом исследовании O.D. Awosanya и соавт. на модели мышей K18-hACE2 было показано, что у выживших после заражения SARS-CoV-2 наблюдалось снижение объемной доли дистальной части бедренной кости на 25% [31]. Патогенетические механизмы коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, составляют сложную взаимосвязанную систему. Они включают активацию и повреждение эндотелия, синдром гиперпродукции провоспалительных цитокинов, активацию системы комплемента [28], участие нейтрофильных внеклеточных ловушек, содержание которых в сыворотке пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания [32] и развитием тромботических нарушений [33]. Вероятно, эти механизмы способны приводить к развитию АВН в отдаленном периоде COVID-19. Следует отметить, что ангиотензин-превращающий

фермент 2, являющийся рецептором и точкой входа в клетку SARS-CoV-2, экспрессируется в кортикальных и трабекулярных костях, что может способствовать непосредственному повреждению костной ткани за счет механизмов активации вируса [34].

Задачи лечения АВН включают уменьшение боли, торможение прогрессирования заболевания, предотвращение деформации и восстановление функции суставов. Для лечения могут использоваться консервативные и хирургические методы. Следует отметить, что стандарты ведения пациентов с АВН в рамках ПКС не разработаны. Назначение илопроста и нифедипина не влияет на течение заболевания [35]. Обсуждают возможную пользу назначения антикоагулянтов, гиполипидемических препаратов [36], леводопы, способствующей подавлению апоптоза остеоцитов и усилению репарации в зоне некроза [37].

Основу консервативной терапии в настоящее время составляют бисфосфонаты, для которых доказана эффективность с уменьшением потребности в эндопротезировании у пациентов с АВН головки бедренной кости [19, 35]. Так, по данным анализа результатов лечения 744 пациентов с АВН головки бедренной кости, проведенного S. Orth и соавт. [35], комбинированная терапия бисфосфонатами (алендронат внутрь 70 мг в неделю в сочетании с золедроновой кислотой внутривенно 5 мг ежегодно) продемонстрировала более быстрое уменьшение боли и функциональных нарушений в сравнении с монотерапией алендронатом. Отмечен эффект комбинированной терапии при других локализациях АВН, отличных от головки бедренной кости [38]. Более выраженный ответ на бисфосфонаты наблюдается при назначении их на ранней стадии АВН (1-й и 2-й стадии по Ficat – Arlet) [12]. Вместе с тем и у пациентов с 3-й стадией АВН комбинированная терапия бисфосфонатами дает положительный эффект в 68% случаев [35].

В последние годы обсуждается возможность успешного использования у пациентов с АВН рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона терипаратида [39, 40], способствующего образованию трабекулярной и кортикальной костной ткани преимущественно за счет стимуляции активности остеобластов. Так, в ретроспективном исследовании у 32 пациентов с АВН головки бедренной кости сравнивалась эффективность алендроната в дозе 35 мг в неделю и терипаратида 20 мкг в сутки [39]. В группе терипаратида величина коллапса субхондрального участка головки бедренной кости была статистически значимо меньше, чем у больных, получавших алендронат (0,67 и 1,24 мм соответственно;  $p=0,049$ ). В другом небольшом исследовании, включившем три случая АВН коленного сустава [40], применение терипаратида на протяжении 6–12 месяцев способствовало значительному уменьшению боли через 1 месяц после начала лечения и уменьшению зоны некроза по данным МРТ, что во всех случаях позволило избежать хирургического вмешательства.

Данные о значении гипербарической оксигенации противоречивы [35, 41, 42] и в большинстве случаев сомнительны. Имеются сообщения об эффективном применении ударно-волновой терапии [43], обсуждаются аргументы использования терапии импульсным электромагнитным полем [44].

При неэффективности консервативной терапии и выраженном болевом синдроме на поздней стадии АВН рекомендуют хирургические методы лечения, при выборе которых учитываются стадия заболевания,



Рис. 4. Алгоритм скрининга для выявления аваскулярного некроза у пациентов, перенесших COVID-19, предложенный W. Li и соавт. [19]

наличие импрессионного перелома, возраст пациента [45]. На ранней стадии АВН головки бедренной кости выполняют туннелизацию (декомпрессию) пораженного участка, в том числе с введением обогащенной тромбоцитами плазмы, костного мозга, что дает возможность отсрочить эндопротезирование сустава на 5–10 лет. На 3–4-й стадиях АВН эффективность туннелизации очага остеонекроза существенно снижается. На поздней стадии после коллапса субхондральной кости и при наличии болей рекомендовано выполнение эндопротезирования [45, 46], прежде всего тазобедренного, коленного, плечевого суставов. При множественном поражении костей проведение хирургического лечения и послеоперационной реабилитации может быть сложной задачей.

Таким образом, у пациентов, перенесших COVID-19, возможно развитие АВН костей различной локализации, в том числе с множественным поражением. Поскольку латентный период может достигать 24 месяцев, требуется длительный мониторинг пациентов, наиболее тщательный у тех, кто перенес COVID-19 тяжелого течения с назначением высоких доз ГК (рис. 4) [19]. Для диагностики ранней стадии АВН более чувствительными методами являются МРТ и сцинтиграфия костей, в отличие от рентгенографии. При кумулятивной дозе метипреда более 2000 мг предложено проводить плановое обследование пациентов каждые 2–6 месяцев после COVID-19, при дозе менее 2000 мг – через 3, 12 и 24 месяца. Пациенты, не получавшие ГК для лечения COVID-19, в случае появления у них артралгий должны быть обследованы для исключения АВН. Несомненно, необходимо дальнейшее изучение проблемы ПКС, включая АВН.

**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

- 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
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (Accessed 6th October 2021).
- 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
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al.; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378-383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: The persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516
- 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. *Res Sq [Preprint]*. 2021 Mar 1:rs.3.rs-266574. doi: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1
- Beketova T, Kulikov A, Babak V, Suprun M, Beketova M. Long-term consequences of COVID-19 among patients with rheumatic diseases. *Chest*. 2021;160(4):A583. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.561
- Kaeley N, Kabi A, Pillai A, Shankar T, Ameena MSS. Post-COVID-19 Guillain – Barré syndrome: A case report with literature review. *Cureus*. 2022;14(1):e21246. doi: 10.7759/cureus.21246
- Fan BE, Umapathi T, Chua K, Chia YW, Wong SW, Tan GWL, et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):971-977. doi: 10.1007/s11239-020-02332-z
- Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Vascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
- Bressler MY, Pathak N, Cervellione K, Bagheri F, Epstein E, Mir A, Tamez R. New onset granulomatosis with polyangiitis associated with COVID-19. *Case Rep Dermatol Med*. 2021;2021:8877292. doi: 10.1155/2021/8877292
- Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato Y, Komagata Y, et al. MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis following COVID-19 infection. *Intern Med*. 2022;61(4):567-570. doi: 10.2169/internalmedicine.8615-21
- Lechien JR, Hervochon R, Hans S. Post-COVID-19 Kawasaki-like syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2021 Mar 26:1455613211006011. doi: 10.1177/01455613211006011
- Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67(1):3-9. doi: 10.1302/0301-620X.67B1.3155745
- Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: Rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):289-296. doi: 10.1007/s10067-021-05942-x
- Alkindi F, Nokhatha SA, Alseiri K, Alnaqbi KA. Reactive hip arthritis and avascular necrosis after severe COVID-19 infection: A case report and comprehensive review of literature. *EMJ*. 2022;7(1):48-55. doi: 10.33590/emj/21-00261
- Li W, Huang Z, Tan B, Chen G, Li X, Xiong K, et al. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19. *J Orthop Translat*. 2021;31:1-9. doi: 10.1016/j.jot.2021.09.005
- Hussein S, Sunitner M, Béland-Bonenfant S, Baril-Dionne A, Vandermeer B, Santesso N, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1462-1476. doi: 10.3899/jrheum.170837
- Chan KL, Mok CC. Glucocorticoid-induced avascular bone necrosis: Diagnosis and management. *Open Orthop J*. 2012;6:449-457. doi: 10.2174/1874325001206010449
- Drescher W, Schlieper G, Floege J, Eitner F. Steroid-related osteonecrosis – an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2728-2731. doi: 10.1093/ndt/gfr212
- Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(2):94-124.
- Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-dose corticosteroid use and risk of hip osteonecrosis: Meta-analysis and systematic literature review. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036
- Gangji V, Soyfoo MS, Heuschling A, Afzali V, Moreno-Reyes R, Rasschaert J, et al. Non traumatic osteonecrosis of the femoral head is associated with low bone mass. *Bone*. 2018;107:88-92. doi: 10.1016/j.bone.2017.11.005
- Inoue S, Igarashi M, Karube S, Oda H. Vitamin D3 metabolism in idiopathic osteonecrosis of femoral head. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1987;61(6):659-666.
- LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):677. doi: 10.1186/s12879-021-06359-2
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
- 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
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
- Awosanya OD, Dalloul CE, Blosser RJ, Dadwal UC, Carozza M, Boschen K, et al. Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model. *Bone*. 2022;154:116227. doi: 10.1016/j.bone.2021.116227
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
- Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv*. 2020.04.30.20086736. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736
- Zamorano Cuervo N, Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife*. 2020;9:e61390. doi: 10.7554/eLife.61390
- D Orth SA, Vijayvargiya M. A paradigm shift in osteonecrosis treatment with bisphosphonates: A 20-year study. *JB JS Open Access*. 2021;6(4):e21.00042. doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00042
- Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Beware of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in the treatment

- of COVID-19-experience and lessons from the SARS epidemic. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:983-995. doi: 10.2147/DDDT.S298691
37. Xi H, Tao W, Jian Z, Sun X, Gong X, Huang L, et al. Levodopa attenuates cellular apoptosis in steroid-associated necrosis of the femoral head. *Exp Ther Med.* 2017;13(1):69-74. doi: 10.3892/etm.2016.3964
  38. Agarwala S, Vijayvargiya M. Bisphosphonate combination therapy for non-femoral avascular necrosis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):112. doi: 10.1186/s13018-019-1152-7
  39. Arai R, Takahashi D, Inoue M, Irie T, Asano T, Konno T, et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: A retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):24. doi: 10.1186/s12891-016-1379-y
  40. Horikawa A, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y, Kodama H, et al. Treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee by daily teriparatide: A report of 3 cases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):e18989. doi: 10.1097/MD.00000000000018989
  41. Koren L, Ginesin E, Melamed Y, Norman D, Levin D, Peled E. Hyperbaric oxygen for stage I and II femoral head osteonecrosis. *Orthopedics.* 2015;38(3):e200-e205. doi: 10.3928/01477447-20150305-57
  42. Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir Res.* 2005;6(1):5. doi: 10.1186/1465-9921-6-5
  43. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, Dreisilker U, Raedel R, Hotzinger H. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(387):119-126. doi: 10.1097/00003086-200106000-00016
  44. Ding S, Peng H, Fang HS, Zhou JL, Wang Z. Pulsed electromagnetic fields stimulation prevents steroid-induced osteonecrosis in rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:215. doi: 10.1186/1471-2474-12-215
  45. Торгашин АН, Родионова СС, Шумский АА, Макаров МА, Торгашина АВ, Ахтямов ИФ, и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):637-645. [Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF, et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):637-645 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-637-645
  46. Sodhi N, Acuna A, Etcheson J, Mohamed N, Davila I, Ehiorobo JO, et al. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Bone Joint J.* 2020;102-B(7\_Suppl\_B):122-128. doi: 10.1302/0301-620X.102B7.BJJ-2019-1611.R1

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

**Левина Н.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4546-9817>

**Ладьгина Д.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6418-7060>

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

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

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

# Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите

А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>1,2</sup>, Т.С. Паневин<sup>1</sup>, А.С. Потапова<sup>1</sup>, А.С. Семашко<sup>1</sup>, А.О. Бобкова<sup>1</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Каратеев Андрей Евгеньевич, [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)  
**Contacts:** Andrey Karateev, [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Поступила** 25.04.2022  
**Принята** 27.06.2022

Одной из принципиальных задач современной комплексной терапии ревматоидного артрита (РА) является максимально полное восстановление качества жизни пациентов. Для этого необходимо не только добиться ремиссии или низкой активности, но также успешно контролировать основные, наиболее тягостные, проявления болезни. Поэтому при оценке результатов лечения РА следует учитывать динамику не только стандартных индексов (DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index)), но и т. н. «показателей, оцениваемых пациентом» (ПОП) – общей оценки активности заболевания пациентом (ОААЗП), боли, функциональных нарушений и утомляемости.

В настоящем обзоре рассматривается влияние одного из главных классов противоревматических средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – на ПОП. Приведены результаты серии рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались изменения ПОП при использовании различных ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта, ингибитора CD20 ритуксимаба и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6.

Показано, что применение ГИБП в комбинации с метотрексатом (МТ) обеспечивает уменьшение ОААЗП и боли на 50–60%, функциональных нарушений по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и утомляемости по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – на 15–30%. Монотерапия ГИБП (за исключением влияния тоцилизумаба на HAQ) не превосходит монотерапию МТ по влиянию на ПОП. Монотерапия тоцилизумабом обеспечивает более благоприятную динамику ОААЗП и боли, чем монотерапия ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Важным преимуществом ингибиторов ИЛ-6 является быстрое достижение клинического эффекта, которое отмечается уже в первые 2 недели после первого введения препарата.

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит, боль, нарушение функции, усталость, качество жизни

**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Лила АМ, Паневин ТС, Потапова АС, Семашко АС, Бобкова АО, Амирджанова ВН, Зоткин ЕГ. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):427–437.

## DYNAMICS OF PATIENT REPORTED OUTCOMES DURING THE USE VARIOUS BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>, Taras S. Panevin<sup>1</sup>, Alena S. Potapova<sup>1</sup>, Anna S. Semashko<sup>1</sup>, Anastasia O. Bobkova<sup>1</sup>, Vera N. Amirjanova<sup>1</sup>, Evgeniy G. Zotkin<sup>1</sup>

One of the main tasks of modern complex therapy of rheumatoid arthritis (RA) is to improve the quality of life of patients. To do this, it is necessary not only to achieve remission or low activity, but also to successfully control the main, most painful, manifestations of the disease. Therefore, when evaluating the results of RA treatment, the dynamics of not only standard indices (DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index)), but also the so-called “patient reported outcomes” (PRO) – a patient’s global assessment of disease activity (PGA), pain, functional disorders and fatigue.

This review examines the effect of one of the main classes of anti-rheumatic drugs - biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) on the PROs. The results of a series of randomized controlled trials are presented, in which changes in PROs were studied using various tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, abatacept T-lymphocyte co-stimulation inhibitor, rituximab CD20 inhibitor and interleukin (IL) 6 inhibitors.

The use of bDMARDs in combination with methotrexate (MTX) provides a reduction in PGA and pain by 50–60%, functional disorders according to HAQ (Health Assessment Questionnaire) and fatigue according to FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – by 15–30%. bDMARDs monotherapy (with the exception of the effect of tocilizumab on HAQ) does not exceed MTX monotherapy in its effect on PROs. Monotherapy with tocilizumab provides more favorable dynamics of PGA and pain than monotherapy with TNF- $\alpha$  inhibitors. An important advantage of IL-6 inhibitors is the rapid achievement of a clinical effect, which is noted already in the first 2 weeks after the first administration of the drug.

**Keywords:** biological disease-modifying antirheumatic drugs, rheumatoid arthritis, pain, dysfunction, fatigue, quality of life

**For citation:** Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, Potapova AS, Semashko AS, Bobkova AO, Amirjanova VN, Zotkin EG. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60(4):427–437 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-427-437

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим деструктивным поражением суставов, хронической болью, нарастающими функциональными нарушениями и системными проявлениями, представляющими серьезную угрозу жизни. Высокая частота РА, которая в среднем составляет около 0,5–1,0 % в популяции, поражение активной трудоспособной части населения (преимущественно женщин молодого и среднего возраста) и неизбежная инвалидизация при отсутствии эффективно-го лечения доказывают, что РА является важной медицинской и социальной проблемой [1–3].

В настоящее время в арсенале ревматолога имеются весьма эффективные средства для патогенетической терапии РА: синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), среди которых центральную позицию занимает метотрексат (МТ); широкий спектр генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов, CD20 и интерлейкина (ИЛ) 6; таргетные сБПВП (тсБПВП) – ингибиторы янус-киназы (иЯК). Использование этих препаратов и регулярный контроль состояния больных в соответствии с концепцией лечения до достижения цели («*treat to target*») позволяют достичь основной цели терапии РА – ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) – у большинства пациентов [1–3].

Так, по данным I.C. Scott и соавт. [4], наблюдавших в течение 10 лет 571 пациента в двух клинических исследованиях и 1693 пациентов в реальной клинической практике (программа TITRATE), ремиссия или ремиссия/НВА по индексу DAS28-СОЭ (Disease Activity Index 28 с определением скорости оседания эритроцитов) – DAS28 < 2,6 и DAS28 < 3,2 соответственно – на момент осмотра отмечалась в 35–58 и 49–74% случаев соответственно. В латиноамериканской когорте GLADAR, включавшей 498 больных ранним РА, через год после начала наблюдения ремиссия/НВА по DAS28-СОЭ была достигнута у 9,3 и 32,5%, через 2 года – у 24,3 и 38,9% больных соответственно [5]. В когорте греческих пациентов с РА ( $n=1317$ ), получавших сБПВП, ГИБП или иЯК, после 12 месяцев лечения число лиц, достигших как минимум НВА по DAS28-СОЭ, составило 57% [6].

Возможность достижения цели лечения РА при регулярном контроле воспалительной активности и коррекционной терапии при недостаточной ее эффективности продемонстрирована в работе S.S. Zhao и соавт. [7]. В это исследование включены 22 934 больных РА, которым был назначен первый ГИБП или иЯК. В дальнейшем у 10 823 из них он был заменен на второй, у 5056 – на третий, у 2128 – на четвертый, у 767 – на пятый и у 292 – на шестой препарат. После назначения первого ГИБП или иЯК ремиссия по DAS28-СОЭ была достигнута у 17% пациентов, второго – у 13%, третьего-шестого – у 8–13%. НВА была достигнута у 29, 23 и 17–22% пациентов соответственно; при этом больные продолжали лечение первым препаратом в среднем 2,6 года, вторым-шестым – от 1,0 до 1,4 года.

Длительное поддержание ремиссии или НВА позволяет существенно снизить темпы рентгенологического прогрессирования РА, предотвратить инвалидизацию, уменьшить потребность в ортопедических операциях и увеличить продолжительность жизни пациентов. Однако

успехи фармакотерапии РА позволяют ставить перед ревматологами более амбициозную задачу – добиться для пациентов с РА приемлемого уровня качества жизни (определяющегося физической и социальной активностью, работоспособностью, а также хорошим общим самочувствием), максимально приближенного к состоянию здоровья представителей современной популяции, не страдающих хроническими заболеваниями [8].

## Патогенетическая терапия РА и качество жизни

Одним из главных критериев повышения качества жизни больных РА на фоне патогенетической терапии следует считать удовлетворенность больных своим состоянием и результатами проводимого лечения. Возможность достижения данного результата показывает, например, исследование T. Fujiwara и соавт. [9], которые наблюдали японскую когорту FRANK, включавшую 2235 пациентов с РА (2017–2020 гг.). На фоне активной терапии (72% больных получали МТ; 31% – ГИБП или тсБПВП; 40% – глюкокортикоиды) ремиссия или НВА по DAS28 были достигнуты в 81% случаев. Медиана EQ-5D составила 0,8 [0,03–1,0]. При этом варианты «очень довольны» и «удовлетворены» для таких параметров, как стоимость, эффективность лечения, повседневная деятельность и общая удовлетворенность лечением, выбирали 49%, 72%, 58% и 66% пациентов соответственно.

Ремиссия или НВА при РА ассоциируется со значительным улучшением качества жизни. Это доказывает работа M. Haridoss и соавт. [10], которые провели метаанализ 37 исследований ( $n=31983$ ), где использовался опросник EQ-5D у пациентов с РА. Наблюдалась линейная зависимость между результатом оценки по EQ-5D и активностью болезни. Так, у пациентов с ремиссией, НВА, умеренной или высокой активностью РА (по DAS28) среднее значение индекса EQ-5D составило 0,78 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,65–0,90), 0,73 (95% ДИ: 0,65–0,80), 0,53 (95% ДИ: 0,32–0,74) и 0,47 (95% ДИ: 0,32–0,62) соответственно.

Примером эффективного влияния ГИБП на качество жизни может служить работа T.S. Jørgensen и соавт. [11] (шведский регистр SSATG), в ходе которой оценивалось изменение индекса EQ-5D у 554 пациентов с РА на фоне применения различных ГИБП. После 6 месяцев терапии отмечалось существенное улучшение по EQ-5D ( $\Delta$ ): от 0,11 при использовании ритуксимаба (РТМ) или инфликсимаба (ИНФ) до 0,42 на фоне лечения тоцилизумабом (ТЦЗ). При этом ремиссия или НВА по DAS28 в среднем была достигнута у 53% больных. В работе B. Combe и соавт. [12], представляющей 10-летнее наблюдение 521 пациента с исходно ранним РА, ремиссия отмечалась у 52,4% из них (92,1% больных получали сБПВП, 33,4% – ГИБП). За 10 лет счет ментального здоровья по опроснику SF-36 (Short Form 36) повысился в среднем с 40,2 до 46,7, физического здоровья – с 36,7 до 44,6. Число больных с хорошим функциональным состоянием (HAQ (Health Assessment Questionnaire) < 0,5) составило 54,5%.

К сожалению, добиться значительного улучшения качества жизни у пациентов с РА непросто. Патогенез этого заболевания носит многофакторный характер; его основные клинические проявления возникают под влиянием сложных, до конца не изученных процессов аутоиммунного воспаления, нарушения регуляции репаративных и нейро-

физиологических процессов, психологической и социальной дезадаптации. Поэтому даже самые современные патогенетические средства не позволяют достичь терапевтического успеха во всех случаях [13–15]. Кроме того, до настоящего времени нет общепризнанных предикторов ответа на те или иные ГИБП и иЯК, и выбор препарата для базисной терапии РА носит во многом эмпирический характер. В целом ряде случаев эти факторы приводят к формированию рефрактерного к лечению (difficult-to-treat, D2T) РА, который выявляется примерно у 20% пациентов с этим заболеванием, когда последовательное использование двух и более ГИБП с разным механизмом действия и/или иЯК не обеспечивает ремиссии или НВА [15, 16].

Но даже при значительном снижении активности РА по динамике «стандартных» индексов (DAS28, CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index)) у многих пациентов остаются различные неприятные симптомы, которые существенно снижают качество жизни. Так, по данным серии исследований, около 50–60% пациентов с РА, достигших ремиссии или НВА по DAS-28, отмечают «остаточную» боль на уровне >10 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Следует отметить, что боль существенно реже отмечается у лиц, достигших ремиссии по CDAI, SDAI и особенно по жестким критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) (Boolean) [13–15]. Кроме того, у части пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, сохраняются функциональные нарушения (HAQ>0,5), а также ощущение усталости или повышенной утомляемости [17, 18]. Весьма показательное исследование I. Navarro-Millán и соавт. [19], изучавших состояние больных РА по материалам регистра CORRONA (США), в который включено 28 230 пациентов с этим заболеванием. Ремиссия по критериям ACR/EULAR, когда число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общая оценка состояния здоровья пациентом (по ВАШ)  $\leq 1$  и уровень С-реактивного белка (СРБ)  $\leq 1$  мг/дл была достигнута всего в 8% случаев. При этом число лиц с выраженностью боли  $\geq 2$  см по ВАШ составило 14%, с выраженностью утомляемости  $\geq 2$  см по ВАШ – 27%.

Проблема неполного эффекта патогенетической терапии сохраняется, несмотря на применение самых современных фармакологических средств. Это показывает работа L. Carpenter и соавт. [20]. Они провели метаанализ 41 исследования ( $n=18046$ ), в которых оценивались результаты длительного (не менее 60 мес.) лечения раннего РА в когортах до 2002 г., т. е. до начала широкого применения ГИБП, и после 2002 г. Оказалось, что активность по DAS28 и физический компонент SF-36 в когортах больных РА эпохи ГИБП были статистически значимо ниже: разница средних (РС) составила соответственно 0,86 (95% ДИ: 0,34–1,37) и 0,76 (95% ДИ: 0,25–1,27) в сравнении с когортами больных предшествующих лет. Однако выраженность основных симптомов РА в группах больных РА, лечившихся до и после 2002 г., существенно не различалась: РС для боли составила 0,24 (95% ДИ: 0,25–0,74); для утомляемости – –0,38 (95% ДИ: –0,11–0,88); для нарушения функции – –0,34 (95% ДИ: –0,15–0,84); для психического компонента SF-36 – –0,08 (95% ДИ: –0,41–0,58).

Становится очевидным, что оценка эффективности терапии РА должна включать не только определение

активности (хотя, без сомнения, это имеет принципиальное значение), но и субъективное мнение самого пациента об основных, наиболее тягостных, проявлениях болезни. Речь идет о «показателях, оцениваемых самим пациентом» (ПОП, в англоязычной литературе – PRO, patient reported outcomes). К ним относятся боль, нарушение функции, утомляемость (усталость), нарушение сна, депрессия и тревога, а также интегральный показатель самочувствия – общая оценка активности заболевания пациентом (ОА3П) [21, 22]. Необходимо отметить, что определение ПОП проводилось далеко не во всех исследованиях ГИБП и иЯК. Так, L. Kilic и соавт. [23] оценили использование ПОП в ходе 250 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при РА, опубликованных до января 2015 г. Было показано, что нарушение функции оценивалось в 68%, ООА3П – в 49,2%, боль – в 40%, качество жизни – в 18,4%, усталость – в 14,4% работ. Однако в последние годы динамика ПОП стала обязательным компонентом изучения всех новых ГИБП и иЯК. Более того, сегодня их анализ – в частности, ООА3П – предлагается как центральный компонент оценки эффективности терапии РА [24].

#### Влияние различных ГИБП на показатели, оцениваемые самим пациентом

Как было отмечено выше, в настоящее время в распоряжении ревматолога имеется широкий спектр патогенетических препаратов для лечения РА. Поскольку одной из главных задач лечения этого заболевания является улучшение качества жизни пациентов, важно знать, насколько тот или иной препарат влияет на основные клинические проявления патологического процесса, относящиеся к ПОП. С этой целью нами был проведен обзор исследований эффективности ГИБП и иЯК при РА, в которых оценивалась динамика данных параметров. Рассматривались 10 основных представителей группы ГИБП – 5 ингибиторов ФНО- $\alpha$ , включая этанерцепт (ЭТЦ), ИНФ, адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП); ингибитор CD80/CD86 (ко-стимуляции Т-лимфоцитов) абатацепт (АБЦ); ингибитор CD20 рецепторов РТМ; ингибиторы ИЛ-6 (ТЦЗ, сарилумаб (САР) и олокизумаб (ОКЗ)). Источником информации служила электронная библиотека PubMed, в которой был проведен поиск англоязычных публикаций по следующим ключевым словам: «etanercept», «infliximab», «adalimumab», «golimumab», «certolizumab», «abatacept», «rituximab», «tocilizumab», «sarilumab», «olokizumab», «rheumatoid arthritis», «pain», «function», «fatigue», «patient global assessment». Рассматривались следующие ПОП: ООА3П, выраженность боли (по ВАШ), нарушение функции (по HAQ) и утомляемость (по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), FAS (Fatigue Assessment Scale) или ВАШ).

Ряд оцениваемых препаратов в последние годы применялись в качестве активного контроля для более новых ГИБП и иЯК. Однако для изучения влияния ГИБП на ПОП мы выбирали те работы, которые использовались в качестве доказательства собственной эффективности этих лекарств и в которых они сравнивались с плацебо и/или сБПВП.

#### Инфликсимаб

ИНФ был первым из ГИБП, который начал использоваться в нашей стране для лечения РА. В целом он зарекомендовал себя как эффективное патогенетическое

средство, позволяющее успешно контролировать активность и прогрессирование РА [25]. Однако данные по его эффективности в отношении ПОП ограничены. Мы рассмотрели 187 публикаций и один метаанализ, в которых упоминалось влияние ИНФ на основные симптомы РА. В двух из этих работ проводилось сравнение эффективности ИНФ в комбинации с МТ в отношении функциональных нарушений (НАQ) и качества жизни (SF-36). Было показано, что применение ИНФ в дозе 3 мг/кг 1 раз в 8 нед. при наблюдении до 54 нед. обеспечивает статистически более значимое улучшение по индексу НАQ в сравнении с плацебо, однако это отличие относительно невелико (примерно 10–15%). Например, в исследовании ATTRACT динамика НАQ в группе ИНФ+МТ составила 0,4 (22,2%), в группе МТ+плацебо – 0,1 (5,8%) [26]. В исследовании ASPIRE число больных, достигших минимального клинически значимого улучшения (МКЗУ) по НАQ, составило в группе ИНФ+МТ 76%, в группе МТ – 65% [27]. Более полных данных по эффективности ИНФ в отношении боли, утомляемости и ООАЗП в доступных публикациях найти не удалось.

### Этанерцепт

ЭТЦ, в отличие от других ингибиторов ФНО- $\alpha$ , представляет собой не моноклональное антитело (МАТ), а растворимый рецептор данного цитокина [28]. Мы рассмотрели 43 статьи, посвященные изучению эффективности ЭТЦ при РА. В 5 из них были представлены оригинальные работы, в которых оценивалось влияние этого препарата на ПОП. М.Е. Weinblatt и соавт. [29] провели сравнение ЭТЦ+МТ и МТ+плацебо у 89 больных РА. Через 24 нед. в группе ЭТЦ отмечалась статистически значимо лучшая динамика ПОП, чем в группе плацебо. Так, выраженность ООАЗП по ВАШ снизилась в среднем с 6,0 до 2,0 см и с 6,0 до 4,0 см ( $p=0,003$ ), боли по ВАШ – с 5,0 до 1,8 см и с 5,6 до 4,4 см ( $p=0,001$ ), оценка по НАQ – с 1,5 до 0,8 и с 1,5 до 1,1 ( $p<0,001$ ) соответственно. В работе L.W. Moreland и соавт. [30] сравнивалась эффективность ЭТЦ в дозе 10 и 25 мг 2 раза в неделю и плацебо ( $n=234$ ). Динамика ПОП была более значимой в группах активной терапии: ООАЗП изменилась на 31, 46 и 3%; выраженность боли – на 39, 53 и 22%; НАQ – на 39, 39 и 2% (во всех случаях  $p<0,05$ ).

Весьма показательным здесь является исследование СОМЕТ, в котором в течение 52 нед. сравнивались результаты применения ЭТЦ+МТ и МТ ( $n=528$ ) и представлен анализ динамики основных ПОП. Так, снижение боли по ВАШ составило в среднем 41,9 и 31,4 мм ( $p<0,001$ ), оценка по НАQ – 1,02 и 0,72 ( $p<0,001$ ), утомляемости по ВАШ – 29,6 и 19,7 мм ( $p<0,001$ ), EQ-5D – 0,34 и 0,29 ( $p=0,011$ ); число пациентов с НАQ  $\leq 0,5$  составило 55% и 39% ( $p<0,001$ ) соответственно [31].

В 2-летнем исследовании ТЕМРО ( $n=688$ ) проводилось сравнение ЭТЦ 25 мг 2 раза в неделю + МТ, монотерапии ЭТЦ и МТ. Результат был статистически значимо лучше в группе комбинированной терапии: при этом эффект монотерапии ЭТЦ и МТ статистически значимо не различался: так, через 2 года ООАЗП по ВАШ составляла в среднем 2,8, 3,8 и 4,0 см, интенсивность боли по ВАШ – 24,8, 33,9 и 36,4 мм, оценка по НАQ – 0,7, 1,0 и 1,1 [32].

В РКИ АРРЕАЛ сравнивалось действие ЭТЦ в дозе 50 мг/нед. + МТ и БПВП (преимущественно лефлуномида) + МТ ( $n=300$ ). Через 16 нед. число пациентов с НАQ  $\leq 0,5$  составило в группе ЭТЦ 51,8%, в контроле – 39,0% ( $p=0,048$ ),

число пациентов с МКЗУ по FACIT-F составило 28 и 10,4% соответственно ( $p=0,001$ ). Также в группе ЭТЦ отмечалось более значимое уменьшение уровня тревоги и депрессии (по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)), улучшение ментального и физического компонентов по SF-36 [33].

### Адалимуаб

АДА – один из наиболее широко используемых ГИБП в мире. В ряде исследований изучался лечебный потенциал АДА при РА в отношении контроля ПОП. Так, среди 36 публикаций, в которых представлены описания исследований АДА при РА, как минимум 3 содержат подробное представление динамики ПОП. Наиболее масштабным из них является 2-летнее РКИ PREMIER ( $n=799$ ). Согласно плану исследования, были сформированы три группы пациентов, получавших комбинацию АДА в дозе 40 мг/2 нед. + МТ, монотерапию АДА и МТ. Начиная с 12 недель и до конца периода наблюдения отмечалось статистически значимое преимущество комбинированной терапии АДА+МТ в сравнении с монотерапией МТ в отношении динамики ПОП, при этом эффект монотерапии АДА и МТ существенно не различался. Так, к 104-й неделе значение ООАЗП снизилось в среднем с 66,8 до 9,4 мм, с 67,8 до 19,8 мм и с 63,0 до 12,9 мм; боли – с 62,5 до 9,6 мм, с 64,6 до 19,6 мм и с 59,6 до 12,5 мм; НАQ – с 1,5 до 0,3, с 1,6 до 0,6 и с 1,5 до 0,5; FACIT-F – с 28,4 до 43, с 26,2 до 40,8 и с 29,0 до 42,5 соответственно [34].

В 52-недельном РКИ E.C. Keystone и соавт. [35] 619 больных РА получали АДА 40 мг/2 нед. + МТ, АДА 20 мг/нед. + МТ или МТ+плацебо. К концу периода наблюдения динамика ООАЗП составила в среднем 27,2, 24,7 и 11,4 мм, боли – 28,2, 27,9, 12,6 мм, оценки по НАQ – 0,56, 0,6 и 0,24 соответственно (различия статистически значимы). Аналогичные результаты были показаны в РКИ ARMADA (сравнение АДА в дозах 80, 40 и 20 мг/2 нед. с плацебо у 271 пациента с РА, получавшего МТ) [36].

Метаанализ 3 РКИ ( $n=1526$ ), проведенный S. Yount и соавт. [37], показал, что применение АДА 40 мг/2 нед. + МТ имеет статистически значимое преимущество по динамике утомляемости в сравнении с МТ+плацебо – в среднем на 3–7 баллов по шкале FACIT-F.

### Цертолизумаб пэгол

ЦЗП – Fab-фрагмент МАТ(IgG) к ФНО- $\alpha$ , соединенный с полиэтиленгликолем [38]. Специальная оценка динамики ПОП представлена в 3 из 70 публикаций, посвященных изучению применения ЦЗП у больных РА. В ходе РКИ FAST4WARD ( $n=220$ ) сравнивалась монотерапия ЦЗП 400 мг/нед. и плацебо у больных с неэффективностью предшествующей терапии БПВП. Через 24 нед. динамика ООАЗП по ВАШ составила 0,7 и 0 см, боли – 20,6 и 1,7 мм, оценки по НАQ – 0,36 и 0,13 соответственно (во всех случаях  $p<0,001$ ). МКЗУ утомляемости по опроснику FAS было достигнуто у 46% больных, получавших ЦЗП, и у 17% в группе плацебо ( $p<0,001$ ) [39]. В исследовании RAPID-1 проводилось сравнение ЦЗП 400 мг + МТ, ЦЗП 200 мг + МТ (через 2 нед.) и МТ+плацебо ( $n=982$ ). Через 52 нед. МКЗУ по ООАЗП было достигнуто у 54,8, 51,5 и 11,1%; по боли – у 54,2, 51,8 и 14,1%; по утомляемости (по шкале FAS) – у 48,6, 48,9 и 12,6%; по оценке по НАQ – у 50,4, 46,9 и 12,6% больных соответственно (по всем параметрам  $p<0,001$ ) [40].

Аналогичные результаты в отношении ПОП были получены в близком по плану исследовании RAPID-2 ( $n=619$ ): по всем параметрам активная терапия позволяла достичь МКЗУ более чем у 50%, плацебо – лишь примерно у 10% пациентов. ЦЗП также обеспечивал более благоприятную динамику физического и ментального компонентов SF-36. Важно отметить, что существенное и статистически значимое отличие от плацебо было отмечено уже через 7 дней после первого введения ЦЗП [41].

### Голимумаб

Голимумаб (ГЛМ) – полностью человеческое МАТ к ФНО- $\alpha$ . В системе PubMed представлены 75 публикаций, в которых обсуждается эффективность ГЛМ при РА. В четырех оригинальных масштабных работах представлены данные о влиянии этого препарата на ПОП. В ходе исследования GO-FORWARD ( $n=449$ ) пациенты с РА получали ГЛМ 100 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 50 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 100 мг/4 нед. + плацебо и МТ+плацебо. Было показано, что уменьшение функциональных нарушений по НАQ оказалось более значимым в группах, получавших комбинированную терапию, в сравнении с монотерапией ГЛМ и МТ:  $-0,38$ ,  $-0,38$ ,  $-0,25$  и  $-0,13$  соответственно [42]. Данные о динамике других ПОП в этой работе представлены не были.

Зато этот вопрос весьма подробно изучался в другом, более позднем, исследовании ГЛМ – GO-AFTER. В ходе этого РКИ оценивалась эффективность ГЛМ в дозе 100 и 50 мг/4 нед. + МТ, в сравнении с МТ+плацебо у 461 пациента с РА, получавшего ранее без эффекта или плохо переносившего другие ингибиторы ФНО- $\alpha$ . При использовании комбинации ГЛМ+МТ результаты были значительно лучше, чем при монотерапии МТ. Так, через 24 нед. динамика ООАЗП составила соответственно 35,6, 34,3 и 4,5%; боли – 37,2, 27,1 и 6,1%; оценки по НАQ – 14,3, 13,3 и 0%; оценки по FACIT-F – 6,5 и 3 балла. По всем параметрам различия были статистически значимыми [43].

В РКИ GO-BEFORE ( $n=637$ ) сравнивался эффект ГЛМ 100 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 50 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 100 мг/4 нед. + плацебо и МТ+плацебо у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ. Результаты этой работы были близки данным GO-AFTER. Так, динамика ООАЗП через 24 нед. составила 51,6, 49,6, 34,7 и 36,7%; боли – 51,6, 52,2, 38,3 и 44,4%; оценки по НАQ – 48,6, 43,7, 31,1 и 36,9% соответственно. Комбинация ГЛМ+МТ была значимо эффективнее, чем монотерапия МТ, при этом результат монотерапии ГЛМ и МТ существенно не различался [44].

Статистически значимое преимущество ГЛМ+МТ в сравнении с монотерапией МТ по влиянию на динамику НАQ также было продемонстрировано в РКИ GO-FORTH ( $n=261$ ) [45].

### Абатацепт

АБЦ занимает особое место среди ГИБП, не ингибирующих ФНО- $\alpha$ . Этот препарат эффективен у больных РА, высоко позитивных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Кроме того, на фоне лечения АБЦ реже возникают кардиоваскулярные и инфекционные осложнения. В библиотеке PubMed имеется 115 публикаций, в которых представлены материалы исследований АБЦ при РА. Точные данные по влиянию АБЦ на ПОП изложены в 5 работах.

В РКИ AIM сравнивалась эффективность АБЦ 10 мг/кг/4 нед. + МТ и МТ+плацебо у 625 пациентов с РА. Через 12 мес. комбинированная терапия обеспечивала более значимую динамику ПОП: так, ООАЗП снизилась в среднем на 35,8 и 24,2 мм, боль – на 35,8 и 23,2 мм, оценка по НАQ – на 0,68 и 0,50 соответственно (различия статистически значимы) [46].

В исследовании ASSURE сравнивалась эффективность АБЦ и плацебо на фоне продолжающейся терапии БПВП у 1231 пациента с РА. Через 12 мес. АБЦ демонстрировал статистически значимое преимущество по влиянию на ПОП: снижение ООАЗП составило 27,2 и 17,4 мм; боли – 26,3 и 16,4 мм; оценки по НАQ – 0,46 и 0,25 [47].

Большой интерес представляет РКИ ATTEST – прямое сравнение АБЦ и ингибитора ФНО- $\alpha$  ИНФ. В ходе этой работы 431 больной РА получал АБЦ+МТ, ИНФ+МТ или МТ+плацебо в течение 6 мес. АБЦ и ИНФ не различались по эффективности и статистически значимо превосходили плацебо: клинически значимое улучшение НАQ было отмечено у 61,5, 58,8 и 40,9% больных соответственно [48]. Близкие данные по динамике НАQ были получены в РКИ ATTAIN ( $n=317$ ), в ходе которого сравнивалась эффективность АБЦ+сБПВП и плацебо+сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на ингибиторы ФНО- $\alpha$  или плохо переносивших эти препараты [49].

В открытое исследование ARRIVE включены 1046 пациентов с РА, получавших ранее без достаточного эффекта ингибиторы ФНО- $\alpha$  и «переключенных» на АБЦ. Через 6 мес. клинически значимое улучшение по НАQ отмечалось у 47% из них [50].

### Ритуксимаб

Ингибитор CD20 РТМ – один из наиболее популярных ГИБП для лечения РА в России, обладающий длительным периодом действия ( $\geq 6$  мес.). Мы рассмотрели 162 публикации, посвященные изучению эффективности РТМ при РА. В четырех работах была четко представлена динамика отдельных ПОП при использовании этого препарата.

В РКИ REFLEX сравнивалась эффективность РТМ+МТ и МТ+плацебо у 517 пациентов с РА, получавших без достаточного эффекта ингибиторы ФНО- $\alpha$ . Через 6 мес. на фоне комбинированной терапии РТМ+МТ отмечалось статистически более значимое улучшение ПОП: снижение ООАЗП на 26,0 и 5,3 мм; боли – на 23,4 и 2,5 мм; оценки по НАQ – на 0,4 и 0,1 [51]. В исследовании DANCER оценивались результаты применения РТМ в дозах 1000 и 2000 мг (на курс) и плацебо у 465 больных РА, получавших сБПВП. Было показано, что динамика НАQ и FACIT-F через 24 нед. была статистически значимо лучше у больных, получавших РТМ в обеих дозировках, в сравнении с плацебо: 0,49, 0,43 и 0,16 и 28,0%, 20,0% и 4,0% соответственно [52]. Близкие данные были получены к 24-й неделе наблюдения и в РКИ SERENE, в ходе которого 512 пациентов с РА получали РТМ 2000 мг, РТМ 1000 мг или плацебо в комбинации с МТ [53].

Недавно были опубликованы данные РКИ AMARA, в ходе которого РТМ в комбинации с лефлуномидом сравнивался с лефлуномидом + плацебо. Через 6 мес. было отмечено преимущество РТМ в отношении физической и ментальной составляющей SF-36, но не динамики НАQ (0,16 и 0,16 соответственно) и FACIT-F (12,3 и 5,26 соответственно) ( $p=0,11$ ) соответственно [54].

### Тоцилизумаб

Интерлейкин 6 – основная «мишень» ТЦЗ – играет ключевую роль в развитии иммунного воспаления, хронической боли, усталости и психоэмоциональных нарушений при РА, т. е. «отвечает» за развитие основных симптомов заболевания. Соответственно, блокада мембранного рецептора ИЛ-6 (МИЛ6р) или связывание растворимого рецептора ИЛ6 (рИЛ6р) в сыворотке крови оказывает выраженное и быстрое противовоспалительное и анальгетическое действие [55]. Это было показано в нескольких клинических испытаниях ТЦЗ, представленных в библиотеке PubMed.

Из 63 публикаций, в которых описаны исследования ТЦЗ при РА, нами были выбраны 7 публикаций, представляющих влияние этого препарата на ПОП.

Так, в РКИ TOWARD 1220 пациентов с РА получали ТЦЗ 8 мг/кг/4 нед. или плацебо в комбинации с сБПВП. Через 24 нед. динамика ПОП в группе ТЦЗ была более благоприятной, чем при использовании плацебо: индекс HAQ уменьшился на 0,5 и 0,2; FACIT-F – на 8,0 и 3,6 соответственно ( $p < 0,001$  в обоих сравнениях). Отмечалось также аналогичное статистически значимое различие по динамике физического и ментального компонентов SF-36 [56]. Динамика боли в этой публикации не обсуждалась. Более полная информация о влиянии проводимой терапии на ПОП представлена в РКИ OPTION, в котором сравнивались результаты применения ТЦЗ в дозе 8 или 4 мг/кг + МТ и МТ+плацебо у 623 больных РА. Через 24 нед. отмечались статистически значимые различия динамики ООАЗП (32,7, 28,8 и 17,8 мм), боли (41,6, 38,3 и 32,7 мм), HAQ (0,55, 0,52 и 0,34), FACIT-F (8,5, 8,0 и 4,0 соответственно), а также физического и ментального компонентов SF-36 [57]. Еще более значимые различия по уменьшению функциональных нарушений при использовании комбинации ТЦЗ 8 мг/кг + МТ и ТЦЗ 4 мг/кг в сравнении с МТ наблюдались в РКИ RADIATE ( $n=499$ ), в котором принимали участие пациенты с РА, не ответившие на ингибиторы ФНО- $\alpha$ . После 24 нед. лечения отмечалось уменьшение HAQ соответственно на 0,39, 0,31 и 0,05 [58].

Одно из главных преимуществ ТЦЗ – быстрое снижение интенсивности наиболее тягостных симптомов РА, было продемонстрировано в РКИ ROSE. В этой работе 619 пациентов с РА получали ТЦЗ 8 мг/кг + сБПВП или с-БПВП+плацебо. Через 24 нед. динамика FACIT-F составила 8,43 и 5,89 (о других ПОП на этом сроке наблюдения не сообщалось). Однако наиболее интересная часть данной работы (с точки зрения настоящего обзора) касается сравнения эффекта ТЦЗ и плацебо через 7 дней после первого введения, когда ТЦЗ обеспечивал более значимое в сравнении с плацебо уменьшение ООАЗП (-16,2 и +0,8 мм) и боли (-12,2 и +1,4 мм), но не оценки по HAQ (-0,5 и -0,7 соответственно) [59].

РКИ AMBITION ( $n=673$ ) привлекает внимание сравнением эффективности монотерапии ТЦЗ и МТ. Через 24 нед. ТЦЗ демонстрировал преимущество по влиянию на активность РА. Он статистически значимо чаще, чем МТ, обеспечивал 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям ACR. Однако динамика ПОП была не столь велика. Так, снижение ООАЗП составило 34,5 и 30,7 мм, боли – 31,9 и 29,8 мм (в обоих случаях отличие статистически не значимо); оценка по HAQ – 0,7 и 0,5 ( $p < 0,05$ ) [60]. Близкие данные были получены в РКИ SAMURAI ( $n=306$ )

[61] и SATORI ( $n=125$ ) [62] при сравнении результатов монотерапии ТЦЗ и сБПВП. Через 52 нед. МКЗУ HAQ было отмечено у 68 и 40% пациентов в первом и у 67 и 34% во втором РКИ соответственно ( $p < 0,001$ ).

### Сарилумаб

САР – полностью человеческое МАТ, фармакологическое действие которого связано с блокадой рИЛ6р и МИЛ6р [63]. Исследования, в которых оценивалась эффективность САР при РА, представлены в 23 публикациях библиотеки PubMed. Пять из них являются РКИ, в которых на большом клиническом материале описывается влияние САР на ПОП.

В ходе РКИ MOBILITY 1197 пациентов с РА получали САР 200 мг/2 нед., 150 мг/2 нед. или плацебо в комбинации с МТ. Через 24 нед. на фоне применения САР в обеих дозировках динамика ПОП была статистически значимо более благоприятной, чем в контрольной группе: ООАЗП уменьшалась на 32,9, 28,3 и 15,7 мм; боль – на 31,8, 28,5 и 15,4 мм; HAQ – на 0,6, 0,6 и 0,3 соответственно [64]. Аналогичные данные были получены в РКИ TARGET при сравнении эффекта САР 200 мг/2 нед., 150 мг/2 нед. или плацебо у 546 пациентов с РА, получавших различные сБПВП. Через 24 нед. динамика ПОП у больных, получавших САР в обеих дозировках, была статистически значимо лучше, чем в группе плацебо: ООАЗП снижалась на 31,3, 29,6 и 19,8 мм; боль – на 33,7, 31,9 и 21,3 мм; оценка по HAQ – на 0,6, 0,5 и 0,3 соответственно [65]. Примерно такой же результат был показан в ходе 52-недельного РКИ KAKENASI при сравнении эффекта САР 200 мг/2 нед., 150 мг/2 нед. или плацебо в комбинации с МТ у 243 пациентов с РА [66].

Большой интерес представляет РКИ MONARCH – прямое сравнение монотерапии САР 200 мг/2 нед. и монотерапии ингибитором ФНО- $\alpha$  АДА у 369 пациентов с РА. Через 24 нед. САР демонстрировал преимущество по влиянию на динамику таких ПОП, как ООАЗП (33,3 и 24,8 мм соответственно), боль (36,2 и 27,4 мм соответственно); HAQ (0,61 и 0,43 соответственно; по всем сравнениям  $p < 0,001$ ), но не FACIT-F – 10,2 и 8,4 соответственно ( $p = 0,06$ ). САР был статистически значимо эффективнее в отношении физического, но не ментального компонентов SF-36 [67].

Важные данные были получены в РКИ HARUKA при сравнении монотерапии САР 200 мг/2 нед. и комбинации САР 150 мг/2 нед. или 200 мг/2 нед. и сБПВП (не МТ) у 61 пациента с РА. Через 24 нед. динамика ПОП на фоне монотерапии САР и комбинированной терапии была сопоставима: ООАЗП уменьшалась на 32,7, 34,8 и 29,9 мм; боль – на 35,8, 37,5 и 37,2 мм; оценка по HAQ – на 0,4, 0,3 и 0,5 соответственно [68].

### Олокизумаб

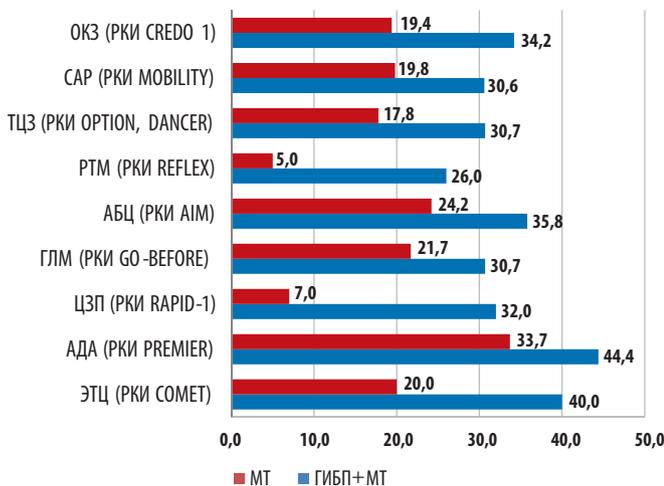
ОКЗ – новый представитель группы ингибиторов ИЛ-6, гуманизированное моноклональное антитело (IgG4), которое непосредственно связывает данный цитокин в плазме крови [69]. Эффективность ОКЗ была подтверждена в РКИ CREDO 1, в ходе которого проводилось сравнение комбинации ОКЗ 64 мг/2 нед. + МТ, ОКЗ 64 мг/4 нед. + МТ и МТ+плацебо у больных РА, получавших без достаточного эффекта МТ ( $n=428$ ). Через 24 нед. ОКЗ при назначении каждые 2 или 4 нед. обеспечивал статистически более

значимое улучшение ПОП в сравнении с плацебо. Так, динамика ООАЗП составила 32,1, 36,3 и 19,4 мм, боли – 34,5, 37,1 и 21,4 мм, оценки по НАQ – 0,55, 0,65 и 0,28, оценки по FACIT-F – 8,5, 10,6 и 3,7 соответственно. Столь же значимыми были различия по физической и ментальной составляющим SF-36. Важно отметить, что статистически значимое улучшение ПОП в сравнении с плацебо отмечалось уже через 2 нед. после первой инъекции ОКЗ: динамика ООАЗП составила 9,3, 10,5 и 5,6 мм; боли – 12,1, 14,3 и 5,7 мм; оценки по НАQ – 0,2, 0,2 и 0,12 соответственно [70].

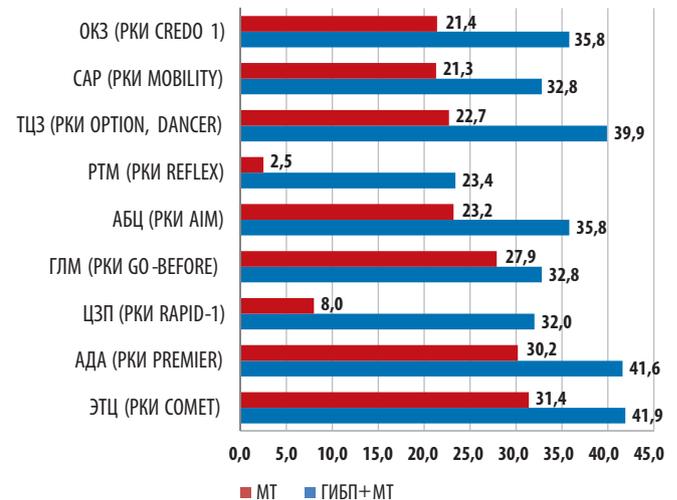
### Сравнение эффекта различных ГИБП

Согласно представленным данным, все ГИБП, используемые для лечения РА, существенно снижают выраженность наиболее тягостных проявлений этого заболевания. Динамика ПОП оценивалась для всех препаратов этой группы, за исключением ИНФ, данные по которому в определенной степени ограничены (рис. 1–4).

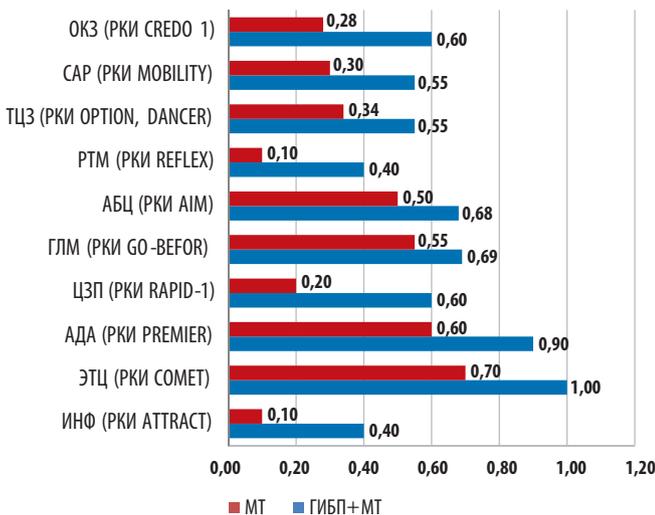
Эффективность ГИБП в отношении боли, нарушения функции и утомляемости показана в серии метаанализов [71–73]. Согласно этим работам, использование ГИБП



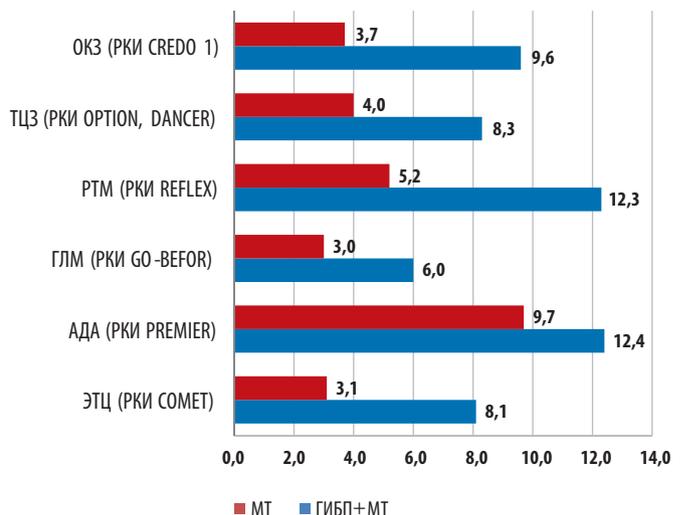
**Рис. 1.** Динамика общей оценки активности заболевания пациентом (ВАШ) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; САР – сарилумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт



**Рис. 2.** Динамика боли (ВАШ) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; САР – сарилумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт



**Рис. 3.** Динамика функциональных нарушений (НАQ) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; САР – сарилумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт; ИНФ – инфликсимаб



**Рис. 4.** Динамика усталости (FACIT-F) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; ГЛМ – голимумаб; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт

сопровождается статистическим значимым снижением (примерно на 50–60%) выраженности ООАЗП и боли; в меньшей степени эти препараты влияют на функциональную недостаточность и утомляемость (уменьшение на 25–30% от исходного уровня).

Следует учесть, что во всех РКИ, оценивающих действие ГИБП на ПОП, допускалось применение симптоматических обезболивающих средств (в основном нестероидных противовоспалительных препаратов), а 40–50% пациентов принимали также глюкокортикоиды.

По данным РКИ, практически все ГИБП более эффективны при их использовании в комбинации с МТ; в качестве монотерапии их эффект в отношении основных симптомов РА при оценке через 24–52 нед. примерно соответствует результатам монотерапии МТ. Правда, монотерапия ТЦЗ более эффективно, чем монотерапия МТ, снижает активность РА (она, в частности, чаще позволяет добиваться 20%-го, 50%-го и 70%-го улучшения по критериям ACR), однако не имеет преимуществ по влиянию на динамику ООАЗП и боли (РКИ AMBITION).

По данным J.P. Jansen и соавт. [71], которые провели метаанализ 17 РКИ АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ, ИНФ, АБЦ, анакинры и ТЦЗ с прямым сравнением влияния этих препаратов на ПОП, монотерапия ТЦЗ была более эффективна, чем монотерапия ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Так, различие между ними по динамике ООАЗП в среднем составило 10,3 мм (95% ДИ: 0,8–20,4 мм), боли – 11,1 мм (95% ДИ: 0,1–21,3 мм). Динамика HAQ на фоне использования разных ГИБП существенно не различалась.

Преимущество ингибиторов ИЛ-6 по влиянию на ООАЗП и боль в сравнении с ингибиторами ФНО- $\alpha$  было подтверждено прямым сравнением CAP и АДА (РКИ MONARCH). Следует также отметить быстрый эффект ингибиторов ИЛ-6: для ТЦЗ и ОКЗ клинически значимое улучшение основных ПОП отмечалось уже через 1–2 нед. после первого введения препаратов.

### Заключение

Современная патогенетическая терапия РА, основанная на применении комбинации ГИБП и сБПВП, позволяет достичь принципиальной цели лечения – вос-

становления нормального самочувствия, физической и психической активности больных. ГИБП, особенно в сочетании с МТ, эффективно снижают выраженность ООАЗП, боли, функциональных нарушений и утомляемости. Однако хороший результат лечения достигается далеко не во всех случаях: так же, как ремиссия и низкая активность, значительное уменьшение ПОП отмечается примерно у половины пациентов. Поэтому индивидуальный подбор терапии РА с использованием ГИБП должен основываться на комплексной оценке ответа на лечение – с учетом динамики как индексов активности, так и ПОП.

Применение ингибиторов ИЛ-6 имеет определенное преимущество, позволяя более быстро добиваться значимого уменьшения симптомов РА, чем при использовании других ГИБП. Поэтому наличие выраженной хронической боли и утомляемости может считаться одним из критериев выбора ингибиторов ИЛ-6 для базисной терапии РА.

Вместе с тем, требуются дальнейшие исследования в направлении персонализации терапии ГИБП при РА путем выявления ранних предикторов ответа на лечение, в т. ч. ПОП, а также совершенствование комплексной терапии этого заболевания для устранения тягостных симптомов и улучшения качества жизни пациентов.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» FURS-2022-008 (номер государственного задания 1021051503137-7).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
2. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1): ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010
3. 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
4. Scott IC, Ibrahim F, Panayi G, Cope AP, Garrood T, Vincent A, et al.; TITRATE Programme Investigators. The frequency of remission and low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, and their ability to identify people with low disability and normal quality of life. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):20-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.12.006
5. Gamboa-Cárdenas RV, Ugarte-Gil MF, Loreto M, Sacnun MP, Saurit V, Cardiel MH, et al. Clinical predictors of remission and low disease activity in Latin American early rheumatoid arthritis: Data from the GLADAR cohort. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10): 2737-2746. doi: 10.1007/s10067-019-04618-x
6. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, Drosos A, Papalopoulos I, Sidiropoulos P, et al. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: Data from 1317 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20937132. doi: 10.1177/1759720X20937132
7. Zhao SS, Kearsley-Fleet L, Bosworth A, Watson K; BSRBR-RA Contributors Group, Hyrich KL. Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Mar 31; keac190. doi: 10.1093/rheumatology/keac190

8. Mucke J, Krusche M, Burmester GR. A broad look into the future of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221076211. doi: 10.1177/1759720X221076211
9. Fujiwara T, Kondo M, Yamada H, Haraguchi A, Fujimura K, Sakuraba K, et al. Factors affecting patient satisfaction related to cost and treatment effectiveness in rheumatoid arthritis: Results from the multicenter observational cohort study, FRANK Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):53. doi: 10.1186/s13075-022-02746-5
10. Haridoss M, Bagepally BS, Natarajan M. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of EuroQoL (EQ-5D) utility scores from Asia. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(3):314-326. doi: 10.1111/1756-185X.14066
11. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, Englund M, Turkiewicz A, Christensen R, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS One*. 2017;12(2):e0169946. doi: 10.1371/journal.pone.0169946
12. Combe B, Rincieval N, Berenbaum F, Boumier P, Cantagrel A, Dieude P, et al. Current favourable 10-year outcome of patients with early rheumatoid arthritis: Data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5073-5079. doi: 10.1093/rheumatology/keab398
13. Strand V. Patient-reported outcomes and realistic clinical endpoints for JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(3):193-205. doi: 10.1080/1744666X.2022.2049242
14. Taylor PC, Woods M, Rycroft C, Patel P, Blanthorn-Hazell S, Kent T, et al. Targeted literature review of current treatments and unmet need in moderate rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):4972-4981. doi: 10.1093/rheumatology/keab464
15. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
16. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология*. 2021;15(5):7-11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, Zotkin EG, Lila AM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
17. Berghea F, Berghea CE, Zaharia D, Trandafir AI, Nita EC, Vlad VM. Residual pain in the context of selecting and switching biologic therapy in inflammatory rheumatic diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:712645. doi: 10.3389/fmed.2021.712645
18. 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
19. Navarro-Millán I, Chen L, Greenberg JD, Pappas DA, Curtis JR. Predictors and persistence of new-onset clinical remission in rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):137-143. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.002
20. Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, Nikiphorou E, Gwinnutt J, Verstappen S, et al. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):209-219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.006
21. Jones B, Flurey CA, Proudman S, Ferreira RJO, Voshaar M, Hoogland W, et al. Considerations and priorities for incorporating the patient perspective on remission in rheumatoid arthritis: An OMERACT 2020 special interest group report. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1108-1112. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.010
22. Espinoza G, Maldonado G, Narvaez J, Guerrero R, Citera G, Rios C. Beyond rheumatoid arthritis evaluation: What are we missing? *Open Access Rheumatol*. 2021;13:45-55. doi: 10.2147/OARRR.S298393
23. 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
24. 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
25. Амирджанова ВН, Кайгородцева ЕЮ, Горячев ДВ, Лукина ГВ, Позднякова ЕС, Сигидин ЯА, и др. Российский регистр Инфликсимаба. Влияние терапии на функциональное состояние больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(6):23-30. [Amirdzhanova VN, Kaigorodtseva EYu, Goryachev DV, Lukina GV, Pozdnyakova ES, Sigidin YA, et al. Russian registry of Infliximab. Impact of therapy on the functional status of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(6):23-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-819
26. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-1602. doi: 10.1056/NEJM200011303432202
27. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care*. 2008;14(4):234-254.
28. Каратеев ДЕ. Этанерцепт (обзор международных исследований). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(5):52-57. [Karateev DE. Etanercept (review of international studies). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):52-57 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2009-589
29. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340(4):253-259. doi: 10.1056/NEJM199901283400401
30. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):478-486. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00004
31. Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):222-225. doi: 10.1136/ard.2008.102509
32. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al.; TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1063-1074. doi: 10.1002/art.21655
33. Bae SC, Gun SC, Mok CC, Khandker R, Nab HW, Koenig AS, et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:13. doi: 10.1186/1471-2474-14-13
34. Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: Results from a randomized multicenter study. *J Rheumatol*. 2012;39(1):63-72. doi: 10.3899/jrheum.101161
35. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid

- arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400-1411. doi: 10.1002/art.20217
36. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45. doi: 10.1002/art.10697
  37. Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(6):838-846.
  38. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пэгол. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(1):40-49. [Nasonov EL, Amirdzhanova VN. New aspects of the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: A focus on certolizumab pegol. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(1):40-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-866
  39. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: The FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805-811. doi: 10.1136/ard.2008.099291
  40. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikaï E, Coteur G, van Vollenhoven R, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: Results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R170. doi: 10.1186/ar2859
  41. Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, Mease P, Burmester GR, Hiepe F, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: Analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):996-1002. doi: 10.1136/ard.2010.143586
  42. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al.; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):789-796. doi: 10.1136/ard.2008.099010
  43. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al.; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210-221. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7
  44. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2272-2283. doi: 10.1002/art.24638
  45. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al.; GO-FORTH study group. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: Final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):481-490. doi: 10.3109/14397595.2015.1109762
  46. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):865-876. doi: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003
  47. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-2816. doi: 10.1002/art.22070
  48. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Naviager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: A phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096-1103. doi: 10.1136/ard.2007.080002
  49. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):547-554. doi: 10.1136/ard.2007.074773
  50. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a wash-out after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: The ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1708-1714. doi: 10.1136/ard.2008.099218
  51. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-2806. doi: 10.1002/art.22025
  52. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al.; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390-1400. doi: 10.1002/art.21778
  53. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: A randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1629-1635. doi: 10.1136/ard.2009.119933
  54. Behrens F, Koehm M, Rossmanith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, et al. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: A randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5318-5328. doi: 10.1093/rheumatology/keab153
  55. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(6):46-56. [Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(6):46-56 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2011-521
  56. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-2980. doi: 10.1002/art.23940
  57. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al.; OPTION Investigators. Effect

- of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-997. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
58. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932
  59. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf HS, Lepley DM, Devenport JN, et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: A one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study). *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(3):358-364.
  60. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
  61. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162-1167. doi: 10.1136/ard.2006.068064
  62. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): Significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12-19. doi: 10.1007/s10165-008-0125-1
  63. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-577. [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
  64. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martinova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093
  65. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944
  66. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham NMH, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4
  67. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310
  68. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham N, et al. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):239-248. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939
  69. Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зонова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
  70. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
  71. 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
  72. 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
  73. 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.

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

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

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

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

**Семашко А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-2645>

**Бобкова А.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

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

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

# Предрасполагающая роль детских психических травм при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и психических расстройствах

С.А. Алексеева



**С.А. Алексеева** – студентка 6 курса ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1 (когда статья подавалась она была еще студенткой)

Научный руководитель Лисицына Т.А. – Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории тромбовоспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1 V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Алексеева Софья Андреевна, [obydenova.s@bk.ru](mailto:obydenova.s@bk.ru)  
**Contacts:** Sofya Alekseeva, [obydenova.s@bk.ru](mailto:obydenova.s@bk.ru)

Поступила 24.06.2022  
Принята 27.06.2022

Психическая травма, полученная в детстве, – распространенное явление, наносящее урон не сформированному до конца организму ребенка. Тяжелые психотравмирующие события в детстве нарушают формирование регулирующих систем, что может приводить к возникновению многих заболеваний и нарушений: увеличивается риск развития психических расстройств, ревматических, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сокращается срок жизни. В данной статье рассматриваются патогенетические аспекты влияния психотравм, перенесенных в детском возрасте, на возникновение системного воспаления и, как следствие, на развитие психических расстройств и ревматических заболеваний у взрослых.

**Ключевые слова:** детские психотравмы, депривация, ревматические заболевания, психические расстройства, системное воспаление

**Для цитирования:** Алексеева С.А. Предрасполагающая роль детских психических травм при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и психических расстройствах. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):438–444.

## PREDISPOSING ROLE OF CHILDHOOD MENTAL TRAUMA IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES AND MENTAL DISORDERS

Sofya A. Alekseeva

Psychic trauma received in childhood is a common phenomenon that causes damage to the child's body that hasn't been fully formed. Severe traumatic events in childhood disrupt the development of regulatory systems, which can lead to the occurrence of many diseases and disorders: increased risk of developing mental disorders, rheumatic, cardiovascular and oncological diseases, and reduced life expectancy. This article discusses the pathogenetic aspects of the influence of psychotraumas experienced in childhood on the occurrence of systemic inflammation and, as a result, the development of mental disorders and rheumatic diseases in adults.

**Key words:** childhood adversities, deprivation, rheumatic diseases, mental disorders, systemic inflammation

**For citation:** Alekseeva SA. Predisposing role of childhood mental trauma in immunoinflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):438–444 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-438-444

### Введение

Психическая травма – кратковременное или длительное стрессовое событие, связанное с ощущением чрезвычайной угрозы или катастрофы, практически у каждого вызывающее дистресс (МКБ-10, 1994). В результате действия психической травмы развиваются психические расстройства – прежде

всего стрессовые и депрессивные. К наиболее частым психическим травмам детского возраста относят: 1) физическое жестокое обращение (любое неслучайное нанесение повреждения ребенку родителем или лицом, осуществляющим опеку); 2) сексуальное насилие над детьми (использование ребенка и подростка другим лицом для получения

сексуального удовлетворения); 3) пренебрежение (хроническая неспособность родителей или лица, осуществляющего уход за ребенком, обеспечить основные его потребности в пище, жилье, медицинском уходе, образовании, защите и присмотре); 4) психологическое насилие, в том числе психологическое пренебрежение (последовательная неспособность родителей или лица, осуществляющего уход за ребенком, обеспечить ему необходимую поддержку, внимание и привязанность); 5) психологическое жестокое обращение (такие формы поведения, как унижение, оскорбление, издевательства и высмеивание ребенка, носящие хронический, систематический характер) [1]. Около 25% детей в течение жизни сталкиваются с жестоким обращением или отсутствием заботы. В 78% случаев это пренебрежение, в 18% – физическое насилие, в 9% – сексуальное насилие [2].

В контексте детских психотравм (ДПТ) следует особое внимание обратить на депривацию вследствие ее широкой распространенности. Под депривацией понимают длительный психотравмирующий фактор, при котором ребенку не предоставляется в достаточной мере возможности для удовлетворения его важнейших потребностей. Выделяют следующие виды деприваций: пищевая, двигательная, сенсорная, социальная, интеллектуальная (когнитивная), сексуальная, патерильная (отцовская), эмоциональная (применительно к детскому возрасту используется понятие «материнская»). Депривация может протекать в явной и скрытой (частичной или маскированной) формах [3]. Наиболее травматичным видом депривации является материнская, которая может быть связана со смертью матери или ее отказом от ребенка и его последующим воспитанием в детском доме или интернате. Также материнская депривация может быть обусловлена любой разлукой с матерью или недостаточной заботой и вниманием к ребенку. Например, в многодетных семьях матери зачастую физически не могут уделить необходимое каждому ребенку внимание; также примером может быть ситуация, где мать физически или психически нездорова и не может оказать качественную поддержку ребенку ввиду своего недуга [3]. Материнская депривация может быть самой травматичной, поскольку именно мать ближе всего к ребенку в первые годы его жизни [3]. От ее физического и психического состояния зависит развитие ребенка, крайне уязвимого в раннем возрасте. Забота и любовь матери – ключевые моменты для ребенка, ведь именно в такой среде он чувствует свою защищенность, что дает ему уверенность и способность лучше справляться с жизненными невзгодами. Некоторые исследования показывают, что наличие психотравмирующих ситуаций не приводит к последующим проблемам со здоровьем при комфортной обстановке в семье, проявлении любви и заботы со стороны родителей [4, 5].

#### **Роль детских психотравм в нарушениях нейрогенеза и развитии системного воспаления**

Существует предположение, что некоторые молекулы и их сигнальные пути вызывают атрофию гиппокампа под воздействием хронического стресса в раннем возрасте. Точные механизмы еще предстоит изучить, однако заметную роль в этом процессе может играть N-метил-D-аспартат (NMDA, N-methyl-D-aspartate). Повторяющийся стресс в раннем возрасте увеличивает

секрецию глюкокортикоидов (ГК), активирующих NMDA-рецепторы, повышается уровень глутамата. Чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов в гиппокампе вызывает гибель нейронов, ингибирование нейрогенеза и уменьшение ветвления дендритов пирамидных нейронов [6]. Уменьшение объема серого вещества гиппокампа было отмечено у больных шизофренией и большой депрессией [2]. Также было отмечено снижение фракционной анизотропии в своде, передней и задней таламических радиациях у людей с ДПТ [6]. Эти данные подтверждают, что ДПТ влияют на процессы миелинизации нервных волокон, что может привести к снижению памяти, касающейся эмоциональной и зрительной информации. У пациентов с ДПТ в анамнезе и психотическими расстройствами были выявлены следующие изменения: снижение объема гиппокампа, дорсолатеральной префронтальной коры, миндалевидного тела, мозжечка, нижней фронтальной коры и передней поясной коры головного мозга [2]. По данным систематического обзора [6], у людей с ДПТ в анамнезе были выявлены функциональные нарушения в миндалевидном теле, гиппокампе/парагиппокампальной извилине, островке и дорсолатеральной части префронтальной коры. Функциональные нарушения также отмечались у пациентов с депрессивным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), шизофренией и сексуальным насилием в анамнезе [2, 6]. Нарушение функциональных взаимосвязей между таламусом и другими областями головного мозга являлось предиктором конверсии продромальных синдромов в развернутое психотическое расстройство у взрослых и подростков из групп риска [2].

Головной мозг и иммунная система к моменту рождения не сформированы полностью и продолжают созревать под влиянием факторов окружающей среды [7]. ДПТ, выступая в качестве мощного стрессового фактора, способны нарушить гомеостатический контроль иммунной системы и привести к стойкой дисрегуляции воспалительного ответа на периферическом и центральном уровнях. Системное воспаление связано с изменениями в нервной, эндокринной и иммунной системах, тесно взаимосвязанных между собой, и ассоциируется с развитием целого ряда хронических соматических расстройств, в первую очередь иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, онкозаболеваний; а также психических расстройств – депрессии, болезни Альцгеймера и некоторых других [5]. Во многих исследованиях было показано, что наличие ДПТ в анамнезе ассоциируется с повышенной концентрацией воспалительных маркеров. В качестве маркеров воспаления разными авторами использовались различные показатели, включая уровень С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) 6, фибриногена, ядерного транскрипционного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B), растворимых межклеточных молекул адгезии ICAM-1, E-селектина, растворимых рецепторов к активатору плазминогена урокиназного типа (suPAR, soluble urokinase plasminogen activator receptor), количество лейкоцитов в крови [5, 7–10].

ДПТ, как и другие варианты хронических стрессовых факторов, повышают риск развития системного воспаления путем: 1) активации моноцитов и макрофагов, влекущей за собой гиперпродукцию провоспалительных цитокинов; 2) снижения чувствительности клеток

иммунной системы к противовоспалительным эффектам кортизола и формирования устойчивости к ингибирующим механизмам воспаления; 3) влияния на эпигенетические механизмы, повышающие, в том числе, транскрипцию NF- $\kappa$ B – внутриклеточной сигнальной молекулы, которая регулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов [4, 5]. Ключевую роль в патогенезе системного воспаления играют снижение парасимпатического влияния, активация симпатической нервной системы и чрезмерная стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Реализация этого патологического пути осуществляется с участием следующих механизмов. В ответ на психологический стресс миндалевидное тело через голубое пятно активирует симпатическую нервную систему. В свою очередь, активация симпатической нервной системы в органах, где созревают лейкоциты, включая костный мозг, селезенку и тимус, через симпатические нервные волокна, синтезирующие норэпинефрин, влияет на тканевые моноциты и макрофаги, активируя программу экспрессии воспалительных генов, приводящую к гиперпродукции этими клетками провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Через нейронные цепи сигнал передается надпочечникам, что приводит к повышению системного выброса катехоламинов, которые через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы стимулируют экспрессию цитокинов в головном мозге и на периферии. Периферическое воспаление, в свою очередь, может приводить к возникновению воспаления в центральной нервной системе (ЦНС) с участием целого ряда механизмов. Во-первых, цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , могут проникать в мозг посредством активного транспорта, через перивентрикулярные области или через негерметичные участки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Во-вторых, периферические цитокины могут взаимодействовать с рецепторами на афферентных волокнах блуждающего нерва, снижая защитную функцию парасимпатической нервной системы. В-третьих, под воздействием стрессовых факторов увеличивается количество ICAM-1 на мембранах эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, тканевые макрофаги мигрируют в паренхиму головного мозга, где совместно с микроглией экспрессируют медиаторы воспаления, что приводит к повреждению и повышению проницаемости ГЭБ [5]. Под воздействием этих факторов происходит увеличение чувствительности микроглии и усиление воспалительного ответа на последующие стимулы. Это приводит к супрессии нейрогенеза, снижению трансмиссии моноаминов, потенцированию трансмиссии глутамата и развитию нейротоксического эффекта. Нейровоспаление приводит к нарушению когнитивных функций, изменению поведения и развитию психопатологии. Исследования на животных показывают, что раннее разлучение с матерью было ассоциировано с увеличением количества синаптических рецепторов к ИЛ-1 $\beta$ , большим количеством микроглиальных отростков и их большей подвижностью, а также повышенной активацией микроглии [11]. В обзоре М.А. Chen и соавт. [5] приводятся данные, подтверждающие, что у людей, детство которых прошло в семьях с низким социально-экономическим статусом, а также сопровождалось физическим или психологическим насилием, во взрослом возрасте отмечено статистически значимое увеличение уровней СРБ, фибриногена, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, NF- $\kappa$ B, suPAR, ICAM-1 и E-селектина по сравнению с теми, у кого детство прошло без психотравм.

Кроме того, ДПТ приводили к повышению уровня ИЛ-6 и NF- $\kappa$ B у детей, матери которых не проявляли к ним достаточно любви и заботы, по сравнению с детьми, также пережившими психотравмирующие события, но окруженными теплом матери. Недавние работы обращают внимание на тот факт, что количество психотравмирующих событий в детстве также имеет значение: дети, пережившие большее число таких эпизодов, имели более высокий уровень СРБ в плазме крови, чем дети, пережившие меньше психотравм, а дети, отлученные от матери, имели более высокий уровень ИЛ-6 [5].

Ключевой противовоспалительный механизм, опосредованный ГГНС, нарушается под воздействием стрессовых факторов: хронический стресс вызывает постоянное повышение базального уровня ГК, нарушается механизм отрицательной обратной связи и рецепторы теряют чувствительность к ГК. Потеря чувствительности рецепторов к ГК и уменьшение парасимпатического влияния на организм ведут к дисбалансу между активацией и торможением воспалительных реакций в пользу первой [4].

Кроме того, ДПТ, влияя на эпигенетические механизмы, приводят к перепрограммированию генов, чувствительных к стрессу, повышая восприимчивость мозга к стрессовым факторам на протяжении всей последующей жизни и способствуя развитию системного воспаления. Известно, что у подростков, детство которых прошло в социально неблагополучной среде, уровень м-РНК важнейших медиаторов воспалительного ответа, рецепторов врожденного иммунитета – Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4, Toll-like receptors) – был статистически значимо выше, чем у подростков, выросших в нормальных социально-экономических условиях. При исследовании различий в эпигенетической регуляции экспрессии ГК рецепторов гиппокампа людей, умерших в результате самоубийства, было показано, что снижение экспрессии гена *NR3C1* отмечалось у тех, кто имел историю жестокого обращения в детстве по сравнению с жертвами несчастного случая, не имевшими истории жестокого обращения [5]. Также было отмечено, что ДПТ влияют на метилирование ДНК и тем самым меняют экспрессию генов, повышая риск увеличения провоспалительной активности иммунной системы и возникновения впоследствии депрессивной патологии [12]. Существует статистически значимая взаимосвязь между ДПТ и укорочением длины теломер [5]. J.E. Wower и соавт. [13], применив транскрипционное профилирование изолированных моноцитов, обнаружили большее количество NF- $\kappa$ B-связывающих мотивов в промоторах генов с повышенной, но не с пониженной регуляцией у женщин с раком молочной железы, подвергшихся жестокому обращению в детстве, по сравнению с женщинами с раком молочной железы, которые не подвергались жестокому обращению в детстве. Увеличение транскрипции NF- $\kappa$ B приводит к повышению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, способствуя развитию системного воспаления [14].

Важное значение ДПТ для эпигенетических механизмов регуляции генома подтверждает тот факт, что паттерн экспрессии генов родителей, которые подвергались жестокому обращению в детстве или сами проявляли насилие к своим детям, может наследоваться, порождая так называемую «цепочку жестокого обращения из поколения в поколение» или «передачу жестокого обращения из поколения в поколение». Опыт жестокого обращения в детстве

значительно увеличивает риск жестокого обращения с собственными детьми, но четких нейробиологических объяснений того, почему происходит такая передача между поколениями, в настоящее время не хватает [6].

### Детские психотравмы и психические расстройства

Эпидемиологические исследования показали, что ДПТ способствуют увеличению риска развития психических расстройств, включая депрессивное расстройство, ПТСР, обсессивно-компульсивное расстройство, пограничное расстройство личности, шизофрению и тревожные расстройства во взрослом возрасте. На данный момент накоплено достаточно данных, разъясняющих патогенетические механизмы этой взаимосвязи.

В работе R. Nusslock и соавт. [4] была изложена гипотеза нейроиммунной сенсibilизации кортико-миндалевидных регионов головного мозга в результате воздействия ДПТ на не сформированный до конца головной мозг ребенка. ДПТ сенсibilизируют кортико-миндалевидный путь, а также способствуют ускорению формирования регуляторных влияний коры головного мозга на миндалевидное тело, в норме созревающее в подростковом периоде. Это ускоренное развитие обусловлено необходимостью компенсировать увеличенную активность миндалевидного тела и нижележащих активированных им систем — симпатической нервной системы и ГГНС, формирующих ответ на угрожающие стимулы. Гиперактивация ГГНС у лиц с ДПТ в анамнезе приводит к повышению чувствительности дофаминергических рецепторов мезолимбической зоны и увеличению высвобождения дофамина в полосатом теле, что обуславливает развитие продуктивной симптоматики у больных шизофренией [2]. Психотравмирующие события раннего детства могут постепенно нарушать нормальную реакцию ГГНС на стрессоры по мере взросления детей. Замедление и снижение секреции кортизола может быть следствием нарушения функционирования ГГНС из-за чрезмерной отрицательной обратной связи через гиппокамп или гипоталамическое паравентрикулярное ядро. По данным систематического обзора, люди, пережившие ДПТ, имеют притупленную реакцию ГГНС в ответ на психосоциальные стрессоры, как это наблюдается при ПТСР и депрессивном расстройстве [6]. Недавний метаанализ показал, что у пациентов с шизофренией снижена секреция кортизола в ответ на стрессовые факторы, однако стоит отметить следующую динамику: до развития симптомов подростки из группы высокого риска развития психоза имели повышенный уровень кортизола (это связывается с эмоциональным насилием со стороны близких и негативной самооценкой), а с появлением симптомов их реакция на стресс значительно притуплялась [2].

Существуют данные, указывающие на то, что слабо выраженное воспаление предшествует появлению психических расстройств: повышение уровня СРБ было выявлено у людей с ДПТ в анамнезе, пациенты с ПТСР имели повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и СРБ, а пациенты с диагностированным депрессивным расстройством — ИЛ-6 и СРБ [6]. Также получены данные, доказывающие роль ИЛ-6 как посредника между ДПТ и развитием депрессивных симптомов в подростковом возрасте [10, 13]. В других исследованиях сообщалось о том, что у 30–50% пациентов, получающих терапию противовоспалительным

цитокином интерфероном  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), развивается депрессия [15, 16]. У пациентов с первым эпизодом психоза, имеющих в анамнезе сексуальное насилие, отмечается повышенный уровень СРБ, ФНО- $\alpha$ , моноцитарного хемоаттрактанта 1 по сравнению с пациентами без сексуального насилия в анамнезе [11].

Психические расстройства в большинстве случаев являются мультифакториальными заболеваниями, на развитие которых влияют и генетическая предрасположенность, и факторы окружающей среды. Повышению чувствительности к стрессу под воздействием ДПТ может способствовать однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) генов семейства FOX-белков. ОНП участвует в ингибировании апоптоза, стимулируемого FOX-белками, поэтому воздействие ДПТ может приводить к запрограммированной гибели клеток при хроническом стрессе [6]. ДПТ представляют собой набор мощных факторов риска большого депрессивного расстройства [17]. Среди пациентов с депрессивным расстройством было больше подвергнутых физическому насилию в детстве, чем сексуальному или эмоциональному. В то же время другие авторы считают, что эмоциональное насилие в наибольшей степени является предиктором развития депрессивного расстройства [13]. Также ДПТ являются одним из важнейших факторов окружающей среды, ассоциированных с развитием шизофрении [2]. По данным метаанализа, пациенты с психическими расстройствами в три раза чаще переживали ДПТ по сравнению со здоровыми людьми [18]. Также доказано увеличение риска развития шизофрении пропорционально количеству ДПТ: один эпизод эмоционального или физического насилия не имеет статистически значимой взаимосвязи с развитием шизофрении, в то время как два и более эпизода физического/эмоционального насилия статистически значимо повышают риск развития шизофрении. Однако достаточно одного эпизода сексуального насилия для повышения риска развития шизофрении [2]. Другие исследования также подтверждают эти данные: сексуальное насилие — наиболее частая форма ДПТ, ассоциирующаяся с последующей конверсией в психоз [11]. Психотравмирующие события детского возраста специфически усиливают позитивные симптомы: по сравнению с больными шизофренией, не имевшими в анамнезе ДПТ, у пациентов с ДПТ статистически значимо чаще развивается продуктивная симптоматика, особенно галлюцинации [11]. Также стоит отметить, что наличие ДПТ в анамнезе у пациентов с психическими расстройствами влияет на течение психического расстройства: такие пациенты чаще госпитализируются в связи с симптомами психического расстройства; заболевание у них протекает тяжелее; симптомы манифестируют раньше; у них также ниже эффективность терапии и приверженность лечению, выше риск суицида и чаще встречаются ситуации употребления психоактивных веществ [2]. Если бы ДПТ полностью исчезли, количество людей с психозом снизилось бы на 33% [19].

### Детские психотравмы и иммуновоспалительные ревматические заболевания

Как было изложено выше, ДПТ предрасполагают к развитию системного воспалительного процесса. Конечно, речь идет не об остром воспалительном ответе, а о хроническом вялотекущем воспалении. Однако хроническое

воспаление не менее опасно: оно истощает адаптационные ресурсы организма и способствует нарушению толерантности иммунной системы, что, в свою очередь, может приводить к развитию аутоиммунного процесса. Считается, что воздействие психотравмирующих событий на детский организм нарушает функционирование ГГНС и симпатoadrenalовой системы. В результате возникает дисрегуляция иммунного ответа, которая ведет к увеличению скорости старения иммунных клеток и меняет экспрессию генов в иммунных клетках, способствуя развитию аутоиммунной агрессии [14, 20]. В разделе, раскрывающем влияние ДПТ на развитие системного воспаления, говорилось о таком эпигенетическом механизме, как метилирование ДНК. Под воздействием ДПТ снижается метилирование промотора ИЛ-6 (снижение метилирования промотора приводит к увеличению экспрессии гена) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [20]. Также стоит отметить, что ДПТ, как и некоторые ИВРЗ, ассоциировались с укорочением теломер лейкоцитов. Изменение их длины связывают с кумулятивной воспалительной нагрузкой: у пациентов с РА длина теломер лейкоцитов уменьшается быстрее, чем в популяции, что может послужить потенциальным предиктором риска развития РА [14].

Сексуальное насилие в детстве и развитие ПТСР приводит к дисрегуляции как врожденного, так и приобретенного иммунитета [20]. По данным S.R. Dube и соавт. [21], у людей, переживших две и более ДПТ, риск госпитализации по поводу аутоиммунной патологии, вызванной нарушениями в Th1-звене, увеличивался на 70%; на 80% увеличивался риск госпитализации по поводу заболеваний, вызванных нарушением Th2-звена; на 100% увеличивался риск развития ревматических заболеваний по сравнению с людьми, не имеющими ДПТ в анамнезе. Больше двух третей пациентов с ИВРЗ имели в анамнезе как минимум одно психотравмирующее событие в детском возрасте, что существенно больше, чем в группе здоровых людей [22]. Также было показано, что количество ДПТ играет значительную роль: наличие двух и более психотравмирующих факторов в раннем детстве увеличивало риск развития ИВРЗ в более старшем возрасте в два раза по сравнению с контрольной группой без ДПТ [23]. Считается, что ДПТ играют не последнюю роль в дебюте РА [5, 20]. Больные РА чаще имеют в анамнезе ДПТ, чем пациенты с другими ИВРЗ [24].

Сами по себе ИВРЗ являются психотравмирующим фактором, поскольку они сопровождаются болевым синдромом, зачастую ограничением движений и значительным снижением качества жизни. Следует также отметить влияние ДПТ на восприятие болевых ощущений: американская группа больных РА с ДПТ в анамнезе имела большее ограничение жизнедеятельности из-за боли по индексу PDI (Pain Disability Index) и более высокую активность РА по индексу RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index), чем пациенты, не сообщавшие о психотравмирующих событиях в детском возрасте. ДПТ в анамнезе у пациентов с РА ассоциировались также с развитием хронической боли [20]. ДПТ повышают риск развития такого явления, как катастрофизация боли у пациентов с ИВРЗ. Катастрофизация боли — это когнитивное искажение, включающее в себя руминацию (невозможность перестать думать о боли), преувеличение (мысли о том, что боль обязательно означает серьезные проблемы со здоровьем) и беспомощность (нет ничего, что бы могло уменьшить болевые ощущения). С развитием данной

патологии ассоциировались такие психотравмирующие факторы, как эмоциональное и сексуальное насилие, физическое или эмоциональное пренебрежение. Воздействие даже одного психотравмирующего фактора ассоциировалось с трехкратным увеличением риска катастрофизации боли [24].

Работы российских ученых подтверждают взаимосвязь ДПТ и ИВРЗ. По данным Е.Н. Дрождиной и соавт. [23], 81% обследованных пациентов с ювенильным артритом (ЮА) пережили психотравмирующие события в детстве. У 14% из них ДПТ совпадали по времени с дебютом ЮА; у 34% они наблюдались за год-два до дебюта ЮА; у 29% установлено наличие материнской депривации — за 8–14 лет до начала заболевания; у 23% выявлены психотравмы на фоне текущего ЮА [23]. В.И. Макарова и соавт. [25] отмечают, что состояния эмоционального напряжения предшествовали развитию или сопутствовали ЮА у 53% от всех обследованных больных и встречались лишь у 15% здоровых детей. Чаще такими психотравмирующими событиями являлись семейные факторы: конфликты между членами семьи, развод родителей (в неполных семьях проживали 32,3% детей с ЮА и 22,5% детей контрольной группы), длительные разлуки с родителями, смерть родственников. М.Ж. Неноч и соавт. [26] было отмечено, что усыновление в группе детей, страдающих ЮА, встречалось в 3 раза чаще, чем среди здоровых детей. Ранние ДПТ присутствовали у 77,6% пациентов с РА и у 48,8% больных системной красной волчанкой (СКВ) по сравнению с 20%-й встречаемостью в популяции [27].

Причины развития ИВРЗ пока точно не установлены, однако доказана их мультифакториальная природа: значение имеют генетическая предрасположенность и воздействие триггерного фактора, зачастую — вирусной инфекции. Некоторые авторы считают, что психотравмирующие события играют ключевую роль в развитии и обострении ИВРЗ, а также могут потенцировать действие триггерных факторов [14, 20]. М.А. Chen и соавт. [5] выявили ассоциацию ранних ДПТ с более частыми респираторными инфекциями у детей, возбудителями которых в большинстве случаев являются вирусы. У детей, переживших психотравмирующие события в раннем детстве, снижается клеточный иммунный ответ и, как следствие, активируются латентные герпесвирусные инфекции — вирус Эпштейна — Барр, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, — что проявляется в повышении уровня циркулирующих антител к данным вирусам [5].

Кроме того, ДПТ повышают риск развития психических расстройств, в частности депрессии, что в свою очередь ведет к увеличению риска возникновения аутоиммунной патологии, в том числе ИВРЗ. Так, у 58,4% больных РА и 40% больных СКВ имела депрессия за несколько лет до дебюта ИВРЗ [27]. ДПТ в анамнезе способствуют увеличению риска катастрофизации боли у пациентов с ИВРЗ [24], что существенно снижает качество их жизни, а также может негативно влиять на приверженность лечению. Также известно, что отсутствие эффекта проводимой терапии у пациентов с депрессивным расстройством чаще отмечается у тех больных, которые пережили ДПТ. При этом имеются данные, подтверждающие положительный эффект противовоспалительной терапии у пациентов с депрессивным расстройством, резистентным к лечению, и ДПТ в анамнезе [13].

**Заключение**

ДПТ, несомненно, влияют на функционирование всего организма на протяжении всей жизни человека, способствуя увеличению риска психических и системных заболеваний, а также ранней смерти. Чтобы предотвратить разрушительные последствия психотравмирующих событий необходимы их раннее выявление и коррекция. Благоприятный микроклимат в семье, забота и любовь близких людей, а также адекватная терапия психических расстройств, развивающихся в результате психических травм, способны компенсировать нанесенный психике ребенка ущерб [2, 6, 13].

**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. Якиманская ИС. Социальные представления о детских травмах у специалистов помогающих профессий образования и здравоохранения. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена*. 2015;177:43-54. [Yakimanskaya IS. Social representations of childhood injuries in professionals education and health. *Scientific journal of Herzen University*. 2015;177:43-54 (In Russ.)].
2. Inyang B, Gondal FJ, Abah GA, Minnal Dhandapani M, Manne M, Khanna M, et al. The role of childhood trauma in psychosis and schizophrenia: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(1):e21466. doi: 10.7759/cureus.21466
3. Ковалевская ОБ. Проблема депривации в свете концепции ядерных аффектов. *Вопросы психологии*. 2014;1:49-57. [Kovalevskaya OB. The deprivation problem in the light of the conception of nuclear factors. *Voprosy psichologii*. 2014; 1:49-57 (In Russ.)].
4. Nusslock R, Miller GE. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):23-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.017
5. Chen MA, LeRoy AS, Majd M, Chen JY, Brown RL, Christian LM, et al. Immune and epigenetic pathways linking childhood adversity and health across the lifespan. *Front Psychol*. 2021;12:788351. doi: 10.3389/fpsyg.2021.788351
6. Hakamata Y, Suzuki Y, Kobashikawa H, Hori H. Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2022;65:100994. doi: 10.1016/j.yfrne.2022.100994
7. Danese A, J Lewis S. Psychoneuroimmunology of early-life stress: The hidden wounds of childhood trauma? *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):99-114. doi: 10.1038/npp.2016.198
8. Friedman EM, Karlamangla AS, Gruenewald TL, Koretz B, Seeman TE. Early life adversity and adult biological risk profiles. *Psychosom Med*. 2015;77(2):176-185. doi: 10.1097/PSY.0000000000000147
9. Slopen N, Kubzansky LD, McLaughlin KA, Koenen KC. Childhood adversity and inflammatory processes in youth: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(2):188-200. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.013
10. Flouri E, Francesconi M, Midouhas E, Lewis G. Prenatal and childhood adverse life events, inflammation and depressive symptoms across adolescence. *J Affect Disord*. 2020;260:577-582. doi: 10.1016/j.jad.2019.09.024
11. Nettis MA, Pariante CM, Mondelli V. Early-life adversity, systemic inflammation and comorbid physical and psychiatric illnesses of adult life. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:207-225. doi: 10.1007/7854\_2019\_89
12. Gill H, El-Halabi S, Majeed A, Gill B, Lui LMW, Mansur RB, et al. The association between adverse childhood experiences and inflammation in patients with major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020;272:1-7. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.145
13. Bower JE, Kuhlman KR, Ganz PA, Irwin MR, Crespi CM, Cole SW. Childhood maltreatment and monocyte gene expression among women with breast cancer. *Brain Behav Immun*. 2020;88:396-402. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.001
14. Luiz APL, Antico HA, Skare TL, Boldt ABW, Nisihara R. Adverse childhood experience and rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2863-2867. doi: 10.1007/s10067-018-4200-5
15. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344(13):961-966. doi: 10.1056/NEJM200103293441303
16. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2143-2151. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2143
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; 5th ed. 2013.
18. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD, Day F, Chaddock CA, Allen P, et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3): 171-176. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.005
19. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lievever R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4): 661-671. doi: 10.1093/schbul/sbs050
20. Merdler-Rabinowicz R, Hassidim A, Hellou R, Merdler I, Hauser W, Ablin JN. Self-reported childhood maltreatment, lifelong traumatic events and mental disorders in American and Israeli rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):575-580
21. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med*. 2009;71(2):243-250. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907888
22. Wan A, Bernstein CN, Graff LA, Patten SB, Sareen J, Fisk JD, et al.; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Immune-mediated Inflammatory Disease. Childhood maltreatment and psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory disorders. *Psychosom Med*. 2022;84(1):10-19. doi: 10.1097/PSY.0000000000001025
23. Дрождина ЕН, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ, Шелепина ТА, Лисицына ТА, Кузьмина НН, и др. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(1):44-50. [Drozhkina EN, Kovalevskaya OB, Seravina OF, Shelopina TA, Lisitsina TA, Kouzmina NN, et al. The role of traumatic factors in maladjustment of children and adolescents with juvenile arthritis. *Sotsialnaja i klinicheskaja psikhiaatria*. 2012;22(1):44-50 (In Russ.)].
24. MacDonald TM, Fisk JD, Bernstein CN, El-Gabalawy R, Hitchon CA, Kornelsen J, et al. The association between childhood maltreatment and pain catastrophizing in individuals

- with immune-mediated inflammatory diseases. *J Psychosom Res.* 2021;145:110479. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110479
25. Макарова ВИ, Бабилова ИВ, Джос ЮС. Особенности психо-эмоционального статуса больных ревматоидным артритом и детей с ювенильным хроническим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2002;40(3):46-50. [Makarova VI, Babikova IV, Djos YuS. Peculiarities of psychoemotional statute in patients and in children with juvenile chronic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2002;40(3):46-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-1218
  26. Henoch MJ, Batson JW, Baum J. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1978;21(2):229-233. doi: 10.1002/art.1780210209
  27. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51(2):98-103. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):98-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-634

Алексеева С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1923-415X>

# Влияние возраста начала псориаза на частоту и клинические характеристики псориатического артрита (по данным регистра пациентов с псориазом РОДВК)

А.А. Кубанов, Е.В. Богданова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Российская Федерация, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6

State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology  
107076, Russian Federation, Moscow, Korolenko str., 3, building 6

**Контакты:** Богданова Елена Витальевна,  
[bogdanova@cnikvi.ru](mailto:bogdanova@cnikvi.ru)  
**Contacts:**  
Elena Bogdanova,  
[bogdanova@cnikvi.ru](mailto:bogdanova@cnikvi.ru)

Поступила 15.04.2022  
Принята 27.06.2022

Имеются указания на наличие клинических, иммунологических и генетических различий между пациентами с ранним и поздним началом псориаза. Сравнительные исследования клинических характеристик псориатического артрита (ПсА) в зависимости от возраста начала псориаза крайне малочисленны.

**Цель исследования** – сравнить частоту и клинические характеристики псориатического артрита у больных, включенных в регистр пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), в зависимости от возраста начала псориаза (кожных проявлений).

**Материалы и методы.** В исследование включено 3 227 пациентов в возрасте 18 лет и старше с псориазом. Сравнение клинических характеристик ПсА в зависимости от возраста начала псориаза было проведено по данным обследования 916 пациентов с псориазом и ПсА.

Для сравнения количественных переменных использовали U-критерий. Для выявления зависимости между качественными переменными использовали критерий  $\chi^2$ ; рассчитывали отношение шансов и 95%-й доверительный интервал, в том числе с поправкой на другие независимые переменные.

**Результаты.** У большей части пациентов (73%) псориаз манифестировал в возрасте  $\leq 40$  лет. ПсА на момент включения в регистр был диагностирован у 31,7% пациентов с ранним (в возрасте  $\leq 40$  лет) и у 19,5% – с поздним (после 40 лет) началом псориаза ( $p=0,0005$ ).

Вероятность наличия ПсА у пациентов с поздним началом псориаза (ПНП) была почти в 2 раза ниже, чем при раннем начале псориаза (РНП) ( $p=0,0005$ ). При введении поправки на пол и возраст вероятность наличия ПсА среди пациентов с ПНП была в 4 раза ниже, чем среди пациентов с РНП ( $p=0,0005$ ). Однако при введении поправки на пол и продолжительность псориаза статистическая значимость различий терялась. Для пациентов с РНП характерно более частое, чем при ПНП, поражение позвоночника (32,1% и 20,5% соответственно;  $p=0,003$ ) и мелких суставов стоп (59,7% и 51,5% соответственно;  $p=0,048$ ). Статистическая значимость различий по частоте поражения позвоночника сохранялась при введении поправок на другие независимые переменные.

**Выводы.** РНП ассоциировано с более частым развитием аксиальных изменений при ПсА.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, возраст начала, аксиальное поражение  
**Для цитирования:** Кубанов АА, Богданова ЕВ. Влияние возраста начала псориаза на частоту и клинические характеристики псориатического артрита (по данным регистра пациентов с псориазом РОДВК). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):445–449.

## INFLUENCE OF AGE OF ONSET OF PSORIASIS ON PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PSORIATIC ARTHRITIS (ACCORDING TO THE REGISTRY OF PATIENTS WITH PSORIASIS)

Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova

Clinical, immunological and genetic differences between patients with early and late onset psoriasis are reported. Comparative studies of clinical characteristics of psoriatic arthritis according to age of psoriasis onset (skin manifestation) are lacking.

**Aim** – to compare the prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis depending on age of psoriasis onset (skin manifestation) in patients included to the psoriasis patient registry of Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists.

**Materials and methods.** Prevalence of psoriatic arthritis in 3,227 patients with psoriasis aged 18 years and older was calculated. Comparison of the clinical characteristics of psoriatic arthritis according to the age of onset of psoriasis was performed on 916 patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

The U-test was used to compare quantitative variables. To identify the association between qualitative variables, the  $\chi^2$  test was used; odds ratio and 95% confidence interval were calculated, unadjusted and adjusted for other independent variables.

**Results.** In the majority of patients (73%), psoriasis manifested before the age of 40. Psoriatic arthritis at the time of inclusion to the registry was diagnosed in 31.7% of patients with early onset psoriasis and in 19.5% of patients with late onset psoriasis ( $p=0.0005$ ).

The odds of having psoriatic arthritis were almost two times lower in patients with late onset psoriasis ( $p=0.0005$ ). When adjusted for sex and age, the odds of having psoriatic arthritis among patients with late onset psoriasis became 4 times lower than in patients with early onset psoriasis ( $p=0.0005$ ). However, when adjusted for sex and duration of psoriasis, the odds ratio lost its statistical significance.

The axial involvement (32.1% vs 20.5%;  $p=0.003$ ) and the involvement of foot joints (59.7% vs 51.5%;  $p=0.048$ ) was more likely in patients with early onset psoriasis. The odds ratio for axial involvement was still statistically significant when adjusted for other independent variables.

**Conclusions.** Age of onset of psoriasis before 40 years of age is associated with more frequent axial involvement in psoriatic arthritis.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, age of onset, axial lesion

**For citation:** Kubanov AA, Bogdanova EV. Influence of age of onset of psoriasis on prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis (according to the registry of patients with psoriasis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):445–449 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-445-449

## Введение

Впервые о различиях клинических, наследственных и генетических характеристик пациентов с псориазом в зависимости от возраста начала заболевания ( $\leq 40$  лет или после 40 лет) сообщили в 1985 г. Т. Henseler и соавт. [1].

Позже различия клинического течения псориаза, коморбидности, семейного анамнеза, генетических и иммунологических факторов у пациентов с ранним (в возрасте  $\leq 40$  лет) и поздним (после 40 лет) началом псориаза были продемонстрированы и в других исследованиях [2–7]. Пороговое значение возраста начала псориаза 40 лет признается большинством исследователей [2–5, 8, 9]. В то же время сравнительные исследования клинических характеристик псориатического артрита (ПсА) у пациентов с ранним (РНП) и поздним началом псориаза (ПНП) крайне малочисленны.

**Цель** исследования – сравнить частоту и клинические характеристики псориатического артрита у больных, включенных в регистр пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), в зависимости от возраста начала псориаза (кожных проявлений).

## Материалы и методы

Частота ПсА, подтвержденного по данным медицинской документации, изучалась у 3 227 больных псориазом в возрасте 18 лет и старше, включенных в регистр пациентов с псориазом РОДВК. Сравнение клинических характеристик ПсА в зависимости от возраста начала псориаза ( $\leq 40$  лет и старше 40 лет) было проведено по данным обследования 916 пациентов в возрасте 18 лет и старше с псориазом и ПсА. Данные анализировали по состоянию на момент включения пациентов в регистр.

Критерии включения пациентов с псориазом в регистр РОДВК, их демографические и клинические характеристики были описаны ранее [10]. Информация о пациентах вносится в регистр при наличии подписанного добровольного информированного согласия пациента или законного представителя. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом (протокол заседания № 10 от 28.10.2021).

Для сравнения непрерывных количественных переменных использовали U-критерий Манна – Уитни. Для выявления зависимости между качественными переменными использовали критерий  $\chi^2$ ; рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ), в том числе с контролем по другим независимым переменным (полу, возрасту, продолжительности псориаза, продолжительности ПсА). ОШ вычисляли с помощью логистической регрессии.

## Результаты

Общее число пациентов с псориазом в возрасте 18 лет и старше, включенных в регистр РОДВК, по состоянию на 8 ноября 2021 г. составило 3 522. Средний возраст

пациентов на момент включения в регистр был равен  $46,0 \pm 14,4$  года. Доля пациентов мужского пола составляла 60,1% ( $n=2115$ ), женского – 39,9% ( $n=1407$ ).

Анализировались 3 227 (92%) пациентов, для которых имелись данные по возрасту начала псориаза и наличию или отсутствию установленного диагноза ПсА.

У большинства из них ( $n=2350$ ; 73%) псориаз манифестировал в возрасте  $\leq 40$  лет. Средний возраст начала псориаза в этой группе составил  $22,9 \pm 9,1$  года, медиана – 22 [17; 30] года. О начале псориаза в возрасте старше 40 лет сообщили 877 (27%) пациентов. Средний возраст начала заболевания в этой группе составил  $52,7 \pm 8,8$  года, медиана – 51 [45; 58] год.

Ожидаемо пациенты с ПНП были старше на момент включения в регистр ( $p=0,0005$ ). Продолжительность псориаза была больше у пациентов с РНП ( $p=0,0005$ ; табл. 1).

**Таблица 1.** Возраст пациентов и продолжительность псориаза на момент включения в регистр ( $M \pm \sigma$ )

Характеристика	Возраст начала псориаза	
	$\leq 40$ лет	$> 40$ лет
Возраст на момент включения в регистр, лет	$41,0 \pm 12,7$	$59,7 \pm 8,9$
Продолжительность псориаза, лет	$18,1 \pm 13,0$	$7,1 \pm 6,7$

ПсА на момент включения в регистр был диагностирован у 31,7% пациентов с РНП и у 19,5% – с ПНП ( $p=0,0005$ ; рис. 1).

Вероятность наличия ПсА на момент включения в регистр была почти в 2 раза ниже у пациентов с ПНП (ОШ=0,522 [95% ДИ: 0,432–0,630];  $p=0,0005$ ). При введении поправки на пол и возраст вероятность наличия ПсА среди пациентов с ПНП была в 4 раза ниже, чем при РНП (ОШ=0,233 [95% ДИ: 0,185–0,293];  $p=0,0005$ ). Однако при введении поправки на пол и продолжительность псориаза статистическая значимость этого различия терялась.

Средний возраст установления диагноза ПсА при РНП составил  $35,9 \pm 11,4$  года, при ПНП –  $54,6 \pm 8,9$  года ( $p=0,0005$ ). Период от начала псориаза до установления диагноза ПсА при ПНП был существенно короче, чем при РНП (в среднем  $3,5 \pm 7,5$  и  $13,5 \pm 11,1$  года соответственно;  $p=0,0005$ ). Продолжительность ПсА на момент включения в регистр составляла в среднем  $7,1 \pm 7,6$  и  $9,8 \pm 9,0$  года соответственно ( $p=0,0005$ ).

При РНП поражение позвоночника встречалось чаще, чем при ПНП (соответственно в 32,1 и 20,5% случаев;  $p=0,003$ ). Частота поражения мелких суставов стоп составляла 59,7 и 51,5% соответственно ( $p=0,048$ ). В то же время между больными с РНП и ПНП не было существенных различий по частоте поражения суставов кистей (70,7 и 67,3% соответственно;  $p=0,421$ ), крупных суставов верхних (37,2 и 34,5% соответственно;  $p=0,570$ ) и нижних конечностей (64,8 и 59,6% соответственно;  $p=0,236$ ) (табл. 2).



Рис. 1. Доля пациентов с установленным диагнозом псориатического артрита в группах с ранним и поздним началом псориаза

Таблица 2. Частота поражения различных групп суставов у пациентов с ПсА в зависимости от возраста начала псориаза

Локализация поражения	Возраст начала псориаза		p
	<40 лет	>40 лет	
Позвоночник	32,1%	20,5%	0,003*
Мелкие суставы стоп	59,7%	51,5%	0,048*
Мелкие суставы кистей	70,7%	67,3%	0,421
Крупные суставы верхних конечностей (плечевые, локтевые, лучезапястные)	37,2%	34,5%	0,570
Крупные суставы нижних конечностей (тазобедренные, коленные, голеностопные)	64,8%	59,6%	0,236

Примечание: \* – различия статистически значимы

Вероятность поражения позвоночника или мелких суставов стоп была статистически значимо ниже в группе ПНП. Статистическая значимость различий по частоте поражения позвоночника сохранялась при введении поправок на пол и возраст пациентов, на пол пациентов и продолжительность псориаза, на пол пациентов и продолжительность ПсА. Статистическая значимость различий по частоте поражения мелких суставов стоп при введении этих же поправок терялась (табл. 3).

Таблица 3. Вероятность поражения различных групп суставов у пациентов с ПсА в зависимости от возраста начала псориаза

Локализация поражения	Отношение шансов [95%-й доверительный интервал]			
	нескорректированное	с поправкой на пол, возраст	с поправкой на пол, продолжительность псориаза	с поправкой на пол, продолжительность ПсА
Позвоночник	0,545 [0,364–0,815] p=0,003*	0,608 [0,388–0,951] p=0,029*	0,601 [0,390–0,926] p=0,021*	0,613 [0,407–0,923] p=0,019*
Мелкие суставы стоп	0,715 [0,512–0,998] p=0,049*	0,694 [0,473–1,017] p=0,061	0,718 [0,498–1,035] p=0,076	0,792 [0,562–1,115] p=0,181

Примечание: ПсА – псориатический артрит; \* – различия статистически значимы

Количество пораженных групп суставов на момент включения в регистр при РНП было больше, чем при ПНП, и составляло в среднем  $2,7 \pm 1,3$  и  $2,3 \pm 1,3$  соответственно ( $p=0,009$ ).

### Обсуждение

У большей части (73%) пациентов с тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза, включенных в регистр пациентов с псориазом РОДВК, отмечалось РНП, что согласуется с данными других авторов [1, 2, 5]. Как и в других исследованиях, пациенты с РНП были моложе и имели большую продолжительность псориаза на момент включения в регистр [2, 11, 12].

В настоящей работе у пациентов с РНП средний возраст появления первых проявлений заболевания на коже составил  $22,9 \pm 9,1$  года, а средний возраст установления диагноза ПсА –  $35,9 \pm 11,4$  года; у пациентов с ПНП –  $52,7 \pm 8,8$  и  $54,6 \pm 8,9$  года соответственно. Схожие результаты по возрасту установления диагноза псориаза ( $23,5 \pm 9,4$  и  $50,4 \pm 7,2$  года соответственно) и ПсА ( $35,8 \pm 11,2$  и  $54,2 \pm 8,4$  года соответственно) были получены E. Bilgin и соавт. [11].

По нашим данным, пациенты с РНП имели более высокую вероятность наличия ПсА на момент включения в регистр, в том числе при поправке по полу и возрасту.

Исчезновение статистической значимости различий при поправке по продолжительности псориоза требует дополнительного изучения взаимодействия и вклада обеих переменных (возраста начала псориоза и продолжительности псориоза) в прогноз развития ПсА.

По результатам выполненного поиска литературы можно отметить, что качественных исследований частоты ПсА и зависимости его клинических характеристик от возраста начала псориоза недостаточно.

В наблюдательном одномоментном многоцентровом исследовании С. Ferrándiz и соавт. [13] не было выявлено статистически значимых различий частоты вовлечения в патологический процесс суставов у 1 774 пациентов с РНП и ПНП. Однако это исследование имело другие критерии включения (каждый из врачей, принимающих в нем участие, включал 10 первых обратившихся к нему пациентов с псориозом), авторы анализировали «вовлечение в патологический процесс суставов», о котором сообщили 17,3% пациентов, тогда как диагноз ПсА был установлен только у 9,4% пациентов.

Л. Chularojanamontri и соавт. [5], которые обследовали 1 017 тайских пациентов с псориозом, при РНП выявляли поражение суставов несколько чаще, чем при ПНП (соответственно в 19,5 и 15,2% случаев), однако эти различия не были статистически значимыми.

А. Egeberg и соавт. [14], по данным датского регистра пациентов с псориозом ( $n=10011$ ) изучали влияние возраста первых кожных проявлений и возраста установления диагноза на риск развития ПсА. В исследуемой популяции отмечалась существенная разница между возрастом появления кожных симптомов псориоза (в среднем ~37 лет) и возрастом установления диагноза дерматологом (~44 года). Вероятность развития ПсА у пациентов с ранним проявлением кожных симптомов псориоза (<30 лет) была выше, чем при позднем начале заболевания (>50 лет), для всех пациентов (ОШ=1,22 [95% ДИ: 1,03–1,45];  $p=0,018$ ) и у пациентов с тяжелым псориозом (ОШ=1,28 [95% ДИ: 1,02–1,61];  $p=0,035$ ). Для возраста установления диагноза результаты были обратными. Вероятность развития ПсА у пациентов, которым диагноз псориоза был установлен до 30 лет, была ниже; различия находились на грани статистической значимости: ОШ=0,84 [95% ДИ: 0,71–1,00] ( $p=0,051$ ) – для всех пациентов; ОШ=0,69 [95% ДИ: 0,55–0,88] ( $p=0,003$ ) – для пациентов с легкими формами псориоза; ОШ=1,09 [95% ДИ: 0,86–1,38] ( $p=0,478$ ) – для пациентов с тяжелыми формами псориоза. Авторами сделан вывод о необходимости дальнейших исследований

для оценки влияния возраста начала псориоза на риск развития ПсА в будущем.

Согласно полученным нами результатам, период между началом псориоза и установлением диагноза ПсА был существенно короче среди пациентов с ПНП, составляя в среднем лишь 3,5 года, тогда как в группе пациентов с РНП – 13,5 лет. Сходные результаты получены R. Queiro и соавт. [15], которые наблюдали 110 пациентов с ПсА и показали, что для РНП характерен более длительный период от появления кожных изменений до возникновения ПсА.

Кроме того, мы наблюдали более частое поражение мелких суставов стоп и суставов позвоночника у пациентов с РНП. S. Alonso и соавт. [8] при обследовании 205 больных ПсА показали, что при РНП по сравнению с ПНП в дебюте ПсА чаще выявлялся спондилит (22,3 и 6,1% соответственно;  $p=0,009$ ), в ходе развития заболевания реже встречался олигоартрит (15,8 и 31,8% соответственно;  $p=0,018$ ), чаще отмечался смешанный тип заболевания (38,8 и 19,7% соответственно;  $p=0,019$ ). Авторы сделали вывод о выраженном влиянии возраста начала псориоза на фенотип ПсА. E. Biglin и соавт. [11] при обследовании 1 634 пациентов с ПсА обнаружили повышение частоты аксиального поражения как у мужчин, так и у женщин с РНП (статистически значимым оно было только у мужчин).

## Вывод

Возраст начала псориоза  $\leq 40$  лет ассоциирован с более частым развитием аксиальных изменений при ПсА. Целесообразно дальнейшее изучение влияния возраста начала кожных проявлений псориоза, в том числе во взаимодействии с другими независимыми переменными и, в частности, с учетом более ограниченной возможной продолжительности наблюдения в старшей возрастной группе.

## 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

- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-456. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70188-0
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
- Theodorakopoulou E, Yiu ZZ, Bundy C, Chularojanamontri L, Gittins M, Jamieson LA, et al. Early- and late-onset psoriasis: A cross-sectional clinical and immunocytochemical investigation. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):1038-1044. doi: 10.1111/bjd.14886
- Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, TALEGÓN M, et al. Polymorphisms associated with age at onset in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Immunol Res.* 2015;2015:101879. doi: 10.1155/2015/101879
- Chularojanamontri L, Kulthanan K, Suthipinittharm P, Jiamton S, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, et al. Clinical differences between early- and late-onset psoriasis in Thai patients. *Int J Dermatol.* 2015;54(3):290-294. doi: 10.1111/ijd.12515
- Queiro R, Torre JC, González S, López-Larrea C, Tinturé T, López-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(3):505-507.
- Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ke X, Young HS, Allen M, et al. Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):962-968. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08482.x
- Alonso S, Tejón P, Sarasqueta C, Coto P, Alperi M, Queiro R. Age at disease onset may help to further characterize the disease

- phenotype in psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(5):533-537. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.004
9. Zhou Y, Cai M, Sheng Y, Zhang X. A large-scale, stratified genetic analysis of the major histocompatibility complex region in early- and late-onset psoriasis in China. *Ann Dermatol*. 2021;33(1):61-67. doi: 10.5021/ad.2021.33.1.61
  10. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):33-41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(1):33-41 (In Russ)]. doi: 10.25208/vdv1268
  11. Bilgin E, Aydin SZ, Tinazzi I, Bayindir Ö, Kimyon G, Özişler C, et al. Disease characteristics of psoriatic arthritis patients may differ according to age at psoriasis onset: Cross-sectional data from the Psoriatic Arthritis-International Database. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):532-536. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ert0p7
  12. Singh S, Kalb RE, de Jong EMGJ, Shear NH, Lebwohl M, Langholff W, et al. Effect of age of onset of psoriasis on clinical outcomes with systemic treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):879-886. doi: 10.1007/s40257-018-0388-z
  13. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):867-873. doi: 10.1067/mjd.2002.120470
  14. Egeberg A, Skov L, Zachariae C, Gislason GH, Thyssen JP, Mallbris L. Duration of psoriatic skin disease as risk factor for subsequent onset of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(6):546-550. doi: 10.2340/00015555-2912
  15. Queiro R, Alperi M, Alonso-Castro S, Ballina J, Huergo-Zapico L, Fernández-Guizán A, et al. Patients with psoriatic arthritis may show differences in their clinical and genetic profiles depending on their age at psoriasis onset. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):476-480.

**Кубанов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

**Богданова Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>

# Ассоциации дигитальной ишемии и тяжести интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией: данные 5-летнего наблюдения

О.Б. Овсянникова, О.А. Конева, Л.П. Ананьева, Л.А. Гарзанова, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, Р.У. Шаяхметова

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:** Овсянникова Ольга Борисовна, [sorry\\_84@mail.ru](mailto:sorry_84@mail.ru)  
**Contacts:** Olga Ovsyannikova, [sorry\\_84@mail.ru](mailto:sorry_84@mail.ru)

Поступила 20.12.2021  
Принята 27.06.2022

**Введение.** Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) у пациентов с системной склеродермией (ССД) является наряду с легочной гипертензией одной из ведущих причин смерти. Однако предикторы плохого прогноза заболевания у таких больных изучены пока недостаточно.

**Цель исследования** — оценить взаимосвязь между дигитальной ишемией (ДИ), течением интерстициального заболевания легких и динамикой показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ) у пациентов с системной склеродермией за 5-летний период.

**Методы.** В исследование включено 77 пациентов с достоверным диагнозом ССД и ИЗЛ (возраст на момент включения составил в среднем  $46 \pm 13,2$  года; давность заболевания от первого не-Рейно-синдрома —  $7,4 \pm 6,6$  года; 69% пациентов с лимитированной формой ССД; 93% женщин). Средняя длительность наблюдения составила  $58,9 \pm 11,3$  месяца. На основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки пациенты были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 16 больных с положительной динамикой; во 2-ю группу — 39 без динамики, в 3-ю группу — 22 с отрицательной динамикой по МСКТ. Всем пациентам были проведены функциональные легочные тесты (ФЛТ). Определились форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких (ДСЛ).

**Результаты.** За период наблюдения дигитальная ишемия (ДИ; рубчики, язвочки и некрозы) выявлена у 27 (35%) пациентов с ССД и ИПЛ. Самое большое количество пациентов с ДИ было во 2-й и 3-й группах — 14 и 9 пациентов соответственно.

У всех пациентов без ДИ ( $n=54$ ) ФЖЕЛ за 5 лет статистически значимо увеличилась: в среднем — с  $88,5 \pm 19$  до  $96 \pm 23\%$  ( $p < 0,05$ ); в 1-й группе — с  $92 \pm 20,5$  до  $106 \pm 19\%$  ( $p < 0,05$ ); во 2-й группе — с  $87 \pm 18$  до  $94 \pm 23,5\%$  ( $p < 0,05$ ). ФЖЕЛ у пациентов с ДИ существенно не менялась и составляла в среднем  $88 \pm 14$  и  $86 \pm 16\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ); в 3-й группе она имела тенденцию к снижению (с  $83 \pm 12,5$  до  $74 \pm 13\%$ ), но эти различия не достигали статистической значимости. За 5-летний период наблюдения ДСЛ снизилась у всех пациентов независимо от наличия ДИ. Однако в 1-й группе это снижение было незначительным. Во 2-й группе у пациентов без ДИ ( $n=24$ ) ДСЛ снизилась в среднем с  $65 \pm 16$  до  $60 \pm 11\%$  ( $p < 0,05$ ), у пациентов с ДИ ( $n=14$ ) — с  $61 \pm 15$  до  $57 \pm 14\%$  ( $p < 0,05$ ); в группе 3 у пациентов без ДИ ( $n=13$ ) — с  $55 \pm 15$  до  $48 \pm 15\%$  ( $p < 0,05$ ), у пациентов с ДИ ( $n=9$ ) — с  $50 \pm 20$  до  $44,5 \pm 15\%$  ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** У пациентов без ДИ за 5-летний период наблюдения ФЖЕЛ статистически значимо увеличилась. Самые низкие значения ФЖЕЛ и ДСЛ как на момент включения в исследование, так и в конце наблюдения были выявлены в группе с отрицательной динамикой ИЗЛ по данным МСКТ.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, интерстициальное заболевание легких, дигитальная ишемия  
**Для цитирования:** Овсянникова О.Б., Конева О.А., Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Шаяхметова Р.У. Ассоциации дигитальной ишемии и тяжести интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией: данные 5-летнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):450–454.

## RELATIONSHIP BETWEEN DIGITAL ULCERS AND SEVERITY OF LUNG FUNCTION TEST IN SYSTEMIC SCLEROSIS OVER A FIVE-YEAR PERIOD

Olga B. Ovsyannikova, Olga A. Koneva, Lidiya P. Ananieva, Lyudmila A. Garzanova, Mayya N. Srarovoytova, Oxana V. Desinova, Rushana U. Shayakhmetova

**Background.** Systemic sclerosis-related interstitial lung disease (SSc-ILD) is the leading cause of death in SSc. Predictors of the outcomes of ILD in SSc are under investigation.

**Objective** — to assess association of the digital ulcers with dynamics of forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity for carbon monoxide (DLco) in patients with SSc-ILD.

**Methods.** It was a longitudinal study involving 77 pts with SSc-ILD (mean age was  $46 \pm 13.2$ ; 69% have limited subset of the disease; 93% were female). The mean duration of follow up was  $58.9 \pm 11.3$  months. At the end of the study a number of pts with digital ulcers (DUs) was 27 (35%). Additionally 77 pts with SSc-ILD were investigated with HRCT and were divided into 3 groups; The group 1 (16 pts) with improvement; group 2 (39 pts) without any changes and group 3 (22 pts) with worsening of fibrosis. PFT (measurement of forced vital capacity (FVC) and diffusion lung capacity (DLco)) were made.

**Results.** 27 (35%) pts with SSc-ILD had DUs at the end of the study. The most pts with DUs was in groups 2 and 3 (14 and 9) accordingly at the end of the study. After 5 years of follow up FVC increased significantly in all pts without DUs ( $n=54$ ) from  $88.5 \pm 19$  to  $96 \pm 23\%$  ( $p < 0.05$ ); in group 1 — from  $92 \pm 20.5$  to  $106 \pm 19\%$  ( $p < 0.05$ ); in group 2 — from  $87 \pm 18$  to  $94 \pm 23.5\%$  ( $p < 0.05$ ) and only in group 3 FVC was stable ( $88 \pm 22$  and  $87 \pm 24.5\%$ ) ( $p > 0.05$ ). The mean value of FVC in all pts with DUs didn't change ( $88 \pm 14$  and  $86 \pm 16\%$ ;  $p > 0.05$ ) with tendency to decreasing in group 3 (from  $83 \pm 12.5$  to  $74 \pm 13\%$ ;  $p > 0.05$ ). After 5 years of follow up DLco declined significantly in all pts with or without DUs, however in the 1st group decline of DLco wasn't significant. The decreasing of DLCO was more prominent

in group 3 than in group 2. Therefore, in group 2 in patient without DU ( $n=24$ ) – from  $65\pm 16$  to  $60\pm 11\%$  ( $p<0.05$ ) and in patients with DU ( $n=14$ ) DLCO changed from  $61\pm 15$  to  $57\pm 14\%$  ( $p<0.05$ ). In group 3 in patients without DU ( $n=13$ ) DLCO decreased from  $55\pm 15$  to  $48\pm 15\%$  ( $p<0.05$ ) and in patients with DU ( $n=9$ ) – from  $50\pm 20$  to  $44.5\pm 15\%$  ( $p<0.05$ ).

**Conclusions.** In patients without DUs significant increasing of FVC during 5 years long follow up was observed. The worsening of fibrosis on HRCT in pts with DUs was associated with the lowest value of FVC and DLco at the entry and at the end of the study.

**Key words:** systemic sclerosis, interstitial lung disease, digital ulcers

**For citation:** Ovsyannikova OB, Koneva OA, Ananieva LP, Garzanova LA, Srarovoytova MN, Desinova OV, Shayakhmetova RU. Relationship between digital ulcers and severity of lung function test in systemic sclerosis over a five-year period. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):450–454 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-450-454

## Введение

Системная склеродермия (ССД), или системный склероз, – аутоиммунное ревматическое прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца пищеварительного тракта, почек) и распространенными васопастическими проявлениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1].

Плохой прогноз ССД ассоциируется с тяжелой патологией внутренних органов и диффузным поражением кожи; причина смерти в 55% случаев связана со склеродермическим поражением внутренних органов, из них на долю интерстициального заболевания лёгких (ИЗЛ) приходится 19% [2]. Данные функциональных легочных тестов (ФЛТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки имеют большое значение для оценки тяжести ИЗЛ и его динамики. Диффузионная способность легких (ДСЛ) как наиболее ранний функциональный показатель патологии легких начинает снижаться в первую очередь, затем присоединяется ограничение объемов легких, уменьшается форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [3]. ДСЛ, в отличие от ФЖЕЛ, довольно стабильна, поэтому при динамическом наблюдении больных ИЗЛ на более поздних стадиях заболевания ФЖЕЛ более информативна, поскольку она может изменяться как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения [3]. До сих пор имеется недостаточно информации о предикторах плохого прогноза заболевания у пациентов с ССД и ИЗЛ, в связи с чем необходимо продолжить изучение факторов неблагоприятного прогноза при данной форме заболевания. А. Soare и соавт. [4], наблюдавшие в течение 5 лет 68 пациентов с ССД, связывают плохой прогноз заболевания с активными дигитальными язвами (ДЯ) и нарушениями проводимости сердца. S.I. Nihtyanova и соавт. [5] анализировали данные обследования 398 пациентов с ССД, которые наблюдались в течение 15 лет. В этой группе неблагоприятными прогностическими факторами были поздний возраст начала болезни, низкие значения ДСЛ, низкий уровень гемоглобина, высокий уровень креатинина, наличие легочной гипертензии и вовлечение сердца. М. Veskeg и соавт. [6] считают предикторами неблагоприятного прогноза активные ДЯ, легочный фиброз, мышечную слабость и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ).

ДЯ в анамнезе встречаются примерно у половины пациентов с ССД в самом начале заболевания [7–12]. Они не только приводят к ограничению двигательной функции, но и ухудшают качество жизни пациента [13, 14].

Кроме того, ДЯ в анамнезе являются предикторами более тяжелого течения заболевания [15]. Их наличие ассоциируется с более тяжелым поражением кожи при диффузной форме ССД [7, 9, 16], легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [16] а также с ИЗЛ [9, 10]. У больных ССД с ДЯ патология внутренних органов развивается примерно на 2–3 года раньше, чем при их отсутствии [16]. ДЯ были предвестниками вовлечения внутренних органов у пациентов с очень ранней ССД [17].

**Цель исследования** – оценка взаимосвязи между дигитальной ишемией, течением интерстициального заболевания лёгких и динамикой показателей функциональных легочных тестов у пациентов с системной склеродермией.

## Материалы и методы

В исследование включались больные ССД с ИЗЛ, выявленным с помощью МСКТ. Всем пациентам выполняли функциональные легочные тесты с определением ДСЛ и ФЖЕЛ в динамике. Включено 77 пациентов с достоверным диагнозом ССД, который устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1980 г. [18]. В этой группе было 72 женщины и 5 мужчин. Возраст больных на момент включения составлял в среднем  $46\pm 13,2$  года, длительность заболевания –  $7,4\pm 6,6$  года. Больные наблюдались в среднем в течение  $58,9\pm 11,4$  месяца. У 24 пациентов была диффузная, у 53 – лимитированная форма ССД. Дигитальная ишемия (ДИ) в конце исследования была выявлена у 27 больных.

МСКТ легких проводилась при включении в исследование и через 5 лет с использованием аппарата LightSpeed Select VCT (GE, США): напряжение питания рентгеновской трубки – 120 кВ; толщина среза – 5 мм с реконструкцией 1,25; направление сканирования – от головы к ногам. Оценка динамики ИЗЛ (положительная динамика, отрицательная динамика и отсутствие динамики) проводилась независимым рентгенологом по данным МСКТ.

Диагноз ИЗЛ выставлялся на основании типичной картины при наличии ретикулярных изменений (патологическое уплотнение внутривидольковых и междольковых перегородок, средние или грубые изменения архитектуры легких) и «матового стекла» (утолщение интерстиция междольковых перегородок с сохранением архитектоники бронхов и сосудистого рисунка).

Спирография проведена на аппарате Master Screen PFT (Viasys Healthcare, США), ДСЛ измерялась с использованием метода одиночного вдоха, данные скорректированы по уровню гемоглобина в крови, все результаты даны в процентах от должных значений [19, 20].

Обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.,

США). Для анализа статистической значимости различий количественных показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В зависимости от динамики ИЗЛ больные были разделены на три группы: в 1-й группе ( $n=16$ ) динамика ИЗЛ была положительной; во 2-й группе ( $n=39$ ) динамика отсутствовала; в 3-й группе ( $n=22$ ) наблюдалась отрицательная динамика. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных системной склеродермией

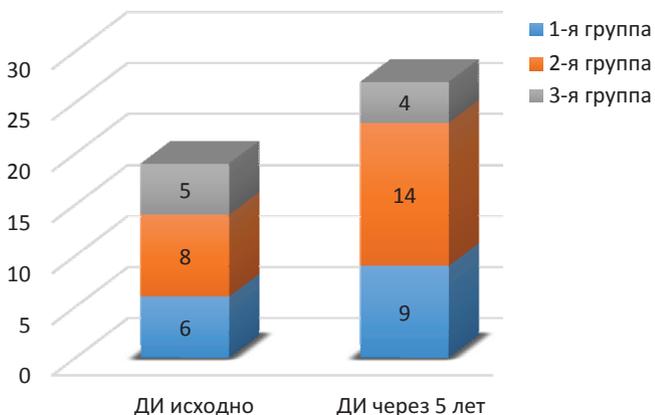
Клинические параметры	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=39)	3-я группа (n=22)
Возраст на момент включения (годы), M±δ	37,6±13,6*	47,6±12,1*	49,8±13,2*
Давность первого не-Рейно-синдрома (годы), M±δ	5,3±4,3	7,8±7,1	8,1±6,8
Давность синдрома Рейно (годы), M±δ	7,2±6,2	9,7±9,9	9,3±8,1
Форма, n (%):			
– лимитированная	14 (87,5)**	26 (66,7)***	14 (63,6)****
– диффузная	2 (12,5)**	13 (33,3)***	8 (36,4)****

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  (возраст пациентов из 1-й группы по сравнению с возрастом пациентов из 2-й и 3-й групп); \*\* –  $p < 0,05$  (внутри 1-й группы); \*\*\* –  $p < 0,05$  (внутри 2-й группы); \*\*\*\* –  $p < 0,05$  (внутри 3-й группы)

Из таблицы 1 видно, что пациенты 1-й группы имели статистически значимо более молодой возраст на момент включения, чем больные 2-й и 3-й групп (соответственно  $p=0,01$  и  $p=0,009$ ). Лимитированная форма ССД превалировала во всех трех группах и встречалась статистически значимо чаще, чем диффузная.

21 из 77 пациентов с ССД (27%) исходно имел ДИ – рубчики, язвочки и некрозы, в конце исследования количество пациентов с ДИ выросло до 27 (35%).

Распределение больных с ДИ в каждой группе в динамике представлено на рисунке 1. Количество пациентов с ДИ в 1-й группе оставалось практически



**Рис. 1.** Динамика числа пациентов с ДИ в трех группах ( $n=77$ )

неизменным – 5 (31%) и 4 (27%), а во 2-й и 3-й группах увеличилось с 8 (20%) до 14 (35%) и с 6 (25%) до 9 (40%) соответственно. Однако эта динамика не достигала статистической значимости.

Учитывая тенденцию к нарастанию ДИ при более тяжелом ИЗЛ и/или его прогрессировании, была проанализирована связь ДИ с показателями ФЛТ во всей когорте больных и в группах с разным течением ИЗЛ. ДСЛ в начале и конце исследования у больных без ДИ была несколько выше, чем при наличии ДИ (соответственно  $61 \pm 17$  и  $57 \pm 14\%$  и  $60 \pm 16$  и  $54 \pm 15\%$ ), однако эти различия статистически не значимы (табл. 2).

**Таблица 2.** Динамика диффузионной способности легких в группах с разным течением интерстициального заболевания лёгких при наличии и отсутствии дигитальной ишемии

Группа	Наличие («+») и отсутствие («-») ДИ	ДСЛ на момент включения (% от должной величины) (M±δ)	ДСЛ через 5 лет (% от должной величины) (M±δ)
Вся когорта пациентов (n=77)	«+» (n=27)	60±16	54±15*
	«-» (n=50)	61±17	57±14*
1-я группа (n=16)	«+» (n=4)	<b>71,5±11,5</b>	<b>62,5±9</b>
	«-» (n=12)	62±21	59±16
2-я группа (n=39)	«+» (n=14)	61±15	57±14*
	«-» (n=24)	65±16	60±11*
3-я группа (n=22)	«+» (n=9)	50±20	44,5±15
	«-» (n=13)	55±15	48±15*

**Примечание:** ДСЛ – диффузионной способности легких; \* –  $p < 0,05$ ; полужирным выделено снижение показателей  $\geq 10\%$  от должных значений; красным цветом выделены самые низкие показатели ДСЛ.

Таким образом, как при наличии, так и при отсутствии ДИ ДСЛ статистически значимо снижалась. Самое большое снижение ДСЛ ( $\geq 10\%$  от должных значений) было зафиксировано у пациентов с ДИ в 1-й группе, и самые низкие значения ДСЛ были у пациентов с ДИ в 3-й группе в конце исследования.

В отношении динамики легочных объемов наблюдалась несколько иная картина. В таблице 3 представлена динамика ФЖЕЛ во всей когорте больных и внутри каждой группы.

**Таблица 3.** Динамика форсированной жизненной емкости легких при наличии и отсутствии дигитальной ишемии

Группа	Наличие («+») и отсутствие («-») ДИ	ФЖЕЛ на момент включения (% от должной величины) (M±δ)	ФЖЕЛ в динамике через 5 лет (% от должной величины) (M±δ)
Вся когорта пациентов (n=77)	«+» (n=26)	88±14	86±16
	«-» (n=51)	88,5±19	96±23*
1-я группа (n=16)	«+» (n=4)	99±9	93±14
	«-» (n=12)	92±20,5	106±19*
2-я группа (n=39)	«+» (n=14)	89±16	90±17
	«-» (n=25)	87±18	94±23,5*
3-я группа (n=22)	«+» (n=8)	83±12,5	74±13
	«-» (n=13)	88±22	87±24,5

**Примечание:** ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; \* –  $p < 0,05$ .

ФЖЕЛ статистически значимо увеличилась у пациентов без ДИ, в 1-й и 2-й группах, а в 3-й группе она существенно не менялась. ДИ сопровождалась более низкими показателями и снижением ФЖЕЛ во всех группах. В 3-й группе были зарегистрированы самые низкие значения ФЖЕЛ, а также клинически значимое снижение ФЖЕЛ (~ на 10%). Таким образом, наличие ДИ может являться предиктором снижения легочных объемов, ДСЛ и прогрессирования ИЗЛ.

### Обсуждение

Актуальной проблемой в настоящее время остается определение факторов неблагоприятного прогноза ССД, и одним из таких факторов являются ДЯ. Они часто встречаются у пациентов с лимитированной формой ССД и являются причиной ограничения двигательной функции и боли (особенно при присоединении инфекции), деформации пальцев и остеомиелита [21]. По данным разных авторов, количество больных ССД с активными ДЯ и или ДЯ в анамнезе варьирует от 15 до 35% [22, 23]. Такой разброс результатов может зависеть от различий методов обследования или характера исследований [24, 25]. В нашей работе на момент включения в исследование 25% больных имели дигитальные рубчики, язвочки или некрозы; через 5 лет количество таких больных увеличилось до 35%. Количество больных с ДИ увеличивалось во 2-й и 3-й группах. Мы сравнили динамику ДСЛ и ФЖЕЛ у больных с ДИ и без нее во всей когорте и в группах с разным течением ИЗЛ. В конце исследования ДСЛ была ниже у пациентов с ДИ, однако статистически значимо снижалась у всех больных независимо от наличия ДИ. За 5-летний период наблюдения отсутствие ДИ ассоциировалось со значимым нарастанием ФЖЕЛ у всех пациентов и в 1-й, и во 2-й группах. ДИ в анамнезе сопровождалась снижением ДСЛ и ФЖЕЛ за период наблюдения. Таким образом, ДИ в анамнезе может быть предиктором отрицательной динамики ИЗЛ у больных ССД и является неблагоприятным прогностическим фактором, что согласуется с данными A. Soare и соавт. [4]. Эти результаты также подтверждаются работой S. Khimdas и соавт. [10], в которой отмечалась статистически значимая ассоциация ДЯ с наличием ИЗЛ, антител к топоизомеразе I, большим кожным счетом, с лимитированной и диффузной формой ССД и низкими значениями ДСЛ.

Одна из интересных работ по определению предикторов плохого прогноза у пациентов с диффузной формой ССД была проведена M. Vesker и соавт. [6]. В ретроспективное исследование включены 706 из 1471 пациента из базы данных EUSTAR, удовлетворяющих критериям отбора. Плохой прогноз оценивался за период 12±3 месяца; показателями ухудшения течения заболевания были: новые случаи склеродермической почки; ФЖЕЛ ≥10% от должных значений; впервые выявленные низкие показатели фракции выброса левого желудочка (ФВлж) или снижение ФВлж >10% у пациентов с исходным уровнем <45%; впервые выявленная легочная гипертензия; смерть. Наиболее часто встречающимися были снижение ФЖЕЛ ≥10% от должных значений и смерть. Финальная модель статистической регрессии для предикторов плохого прогноза представлена в таблице 4.

**Таблица 4.** Финальная модель статистической регрессии для предикторов плохого прогноза

Показатели	p	OR	95% ДИ
Возраст	0,001	1,02	1,01–1,04
Легочный фиброз по данным КТВР	0,0004	2,21	1,43–3,43
Уровень СРБ	0,002	1,80	1,20–2,53
Мышечная слабость	0,015	1,64	1,10–2,45
Активные дигитальные язвы	0,026	1,64	1,06–2,54
Протеинурия	0,064	1,75	0,97–3,16
Перикардит	0,098	1,65	0,91–2,97
Выраженная одышка	0,491	1,20	0,72–2,00

**Примечание:** КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; СРБ – С-реактивный белок; OR – отношение шансов (odds ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; в окончательной модели статистической регрессии параметры, выделенные полужирным, имеют самую хорошую ассоциацию с прогрессированием заболевания.

В результате из 42 предикторов исхода в финальной модели осталось 8. Была установлена статистически значимая ассоциация прогрессирования заболевания с возрастом, активными ДЯ, легочным фиброзом, мышечной слабостью и повышенным уровнем СРБ. С помощью данной модели статистической регрессии в работе было показано, что у пациентов в возрасте ≥60 лет с легочным фиброзом, ДЯ, мышечной слабостью и повышенным уровнем СРБ ухудшение течения заболевания развивается за выбранный период в 74,5% случаев по отношению к 32,2% в общей исследуемой когорте. Кроме того, выделенные предикторы плохого прогноза на представленной модели исследования в период 12±3 месяца являлись предикторами прогрессирования заболевания как самостоятельно, так и в комбинации между собой в течение более длительного периода (до 6 лет).

### Заключение

Таким образом, полученные нами данные подтвердили связь между ДИ, снижением показателей ФЛТ и прогрессированием ИЗЛ; в настоящей работе также показано, что ДИ, выявленная в течение всего периода болезни, ассоциировалась с прогрессированием и тяжестью ИЗЛ при ССД.

*Все пациенты подписали информированное согласие, исследование было одобрено Комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой (протокол №14 от 28.04.2011 г).*

### 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. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина; 1993. [Guseva NG. Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.).]
2. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: A study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-1815. doi: 10.1136/ard.2009.114264
3. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC
4. Soare A, Mihai C, Dobrota R, Gherghe AM, Vancea C, Gorga M, et al. Five years survival rate and predictors of death and disease worsening in single-center cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 1):42.
5. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625-1635. doi: 10.1002/art.38390
6. Becker M, Graf N, Sauter R, Allanore Y, Curram J, Denton CP, et al.; EUSTAR Collaborators; EUSTAR Collaborators (numerical order of centres). Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: A European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1242-1248. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215145
7. Hachulla E, Cleron P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: Single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2423-2430.
8. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: Overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(Suppl 3):iii19-iii24. doi: 10.1093/rheumatology/kep105
9. Tiev KP, Diot E, Cleron P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: Post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinAIR-ScLérodemie). *J Rheumatol*. 2009;36(7):1470-1476. doi: 10.3899/jrheum.081044
10. Khimdas S, Harding S, Bonner A, Zummer B, Baron M, Pope J; Canadian Scleroderma Research Group. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):142-149. doi: 10.1002/acr.20336
11. Hughes M, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):14-25. doi: 10.1093/rheumatology/kew047
12. Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Bérezné A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):214-217. doi: 10.1136/ard.2008.094193
13. Ennis H, Vail A, Wragg E, Taylor A, Moore T, Murray A, et al. A prospective study of systemic sclerosis-related digital ulcers: Prevalence, location, and functional impact. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):483-486. doi: 10.3109/03009742.2013.780095
14. Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Cleron P, Gressin V, Hachulla E, et al.; ECLIPSE Study Investigators. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1317-1323. doi: 10.3899/jrheum.130900
15. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, et al.; EUSTAR co-authors. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):681-686. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205897
16. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, et al.; DNSS Centers. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: Detection of possible risk factors. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):835-843. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x
17. Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, Lepri G, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):72-76. doi: 10.1093/rheumatology/keu296
18. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-590. doi: 10.1002/art.1780230510
19. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:41-52.
20. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.
21. Alivernini S, De Santis M, Tolusso B, Mannocci A, Bosello SL, Peluso G, et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: Determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):426-435. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.025
22. Pope JE, Bellamy N. Sample size calculations in scleroderma: A rational approach to choosing outcome measurements in scleroderma trials. *Clin Invest Med*. 1995;18(1):1-10.
23. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998;41(4):670-677. doi: 10.1002/1529-0131(199804)41:4<670::AID-ART14>3.0.CO;2-I
24. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):223-235. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.05.003
25. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):585-591. doi: 10.1136/ard.60.6.585

Овсянникова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Деснинова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Шахметова Р.У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

# Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами, получающих современную антиревматическую терапию (предварительные данные)

М.М. Баранова, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов, С.И. Глухова, Т.В. Коротаева

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

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

## Контакты:

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

Поступила 11.04.2022  
Принята 27.06.2022

**Актуальность.** Данные о распространенности коморбидных инфекций (КИ) у больных спондилоартритами (СпА) немногочисленны.

**Цель исследования** – оценить частоту коморбидных инфекций у больных спондилоартритами, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в виде монотерапии или в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или глюкокортикоидами (ГК).

**Материал и методы.** В исследование включены 93 пациента (55 мужчин, 38 женщин; средний возраст  $37,0 \pm 11,5$  года). У 59 больных диагностирован анкилозирующий спондилит, у 32 – псориатический артрит, у 2 – недифференцированный СпА и СпА, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом.

Все пациенты получали ГИБП в сочетании с БПВП и/или ГК или без таковых. Больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. Дополнительную информацию получали из медицинской документации.

**Результаты.** Ведущее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов; второе место принадлежало герпес-вирусным инфекциям; третье – микозам. Серьезные КИ (СКИ) также были представлены главным образом инфекциями дыхательных путей и ЛОР-органов. Выявлена тенденция к нарастанию частоты пневмоний, туберкулеза, острого бронхита, инфекций кожи, половых органов и микозов на фоне СпА по сравнению с периодом, предшествовавшим развитию заболевания. 69% пациентов отметили более тяжелое течение ранее наблюдавшихся КИ. 47 больных сообщили о временной отмене проводимой терапии в связи с развитием КИ. У 49% пациентов документировано обострение СпА. Количество случаев СКИ на фоне СпА значимо возросло вдвое ( $p=0,03$ ). Отмечена положительная корреляция между приемом ГК и развитием микозов ( $r=0,216$ ;  $p=0,04$ ); между длительностью приема ГК и развитием инфекций глаз ( $r=0,385$ ;  $p=0,01$ ); между длительностью приема метотрексата и развитием тонзиллита ( $r=0,25$ ;  $p=0,03$ ); между приемом ингибиторов интерлейкина 12/13 и развитием тонзиллита ( $r=0,261$ ;  $p=0,01$ ); между длительностью приема ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) и развитием отита ( $r=0,287$ ;  $p=0,01$ ); между количеством последовательно использованных иФНО- $\alpha$  и развитием отита ( $r=0,273$ ;  $p=0,02$ ).

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют об актуальности проблемы КИ при СпА. Необходимы дальнейшие исследования на большей когорте больных с оценкой влияния проводимой терапии на частоту развития КИ и поиск факторов риска их развития.

**Ключевые слова:** коморбидные инфекции, серьезные коморбидные инфекции, инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, герпес-вирусные инфекции, микозы, иммуновоспалительные ревматические заболевания, спондилоартриты, генно-инженерные биологические препараты, базисные противовоспалительные препараты, вакцинация

**Для цитирования:** Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами, получающих современную антиревматическую терапию (предварительные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):455–459.

## COMORBID INFECTIONS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS WHO RECEIVED MODERN ANTIRHEUMATIC THERAPY (PRELIMINARY DATA)

Marina M. Baranova, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov, Svetlana I. Glukhova, Tatiana V. Korotaeva

**Actuality.** Data on the prevalence of comorbid infections (CI) in patients with spondyloarthritis (SpA) are few. Risk factors for CI has not been sufficiently studied.

**Objective.** To evaluate the frequency of comorbid infections in patients with spondyloarthritis treated with biological drugs in the form of monotherapy or in combination with DMARD and/or GC.

**Subjects and methods.** The study included 93 patients (55 men, 38 women; average age –  $37.0 \pm 11.5$  years).

In 59 patients, AS was diagnosed, in 32 – PsA, in 2 – undifferentiated SpA and SpA associated with nonspecific ulcerative colitis. All patients received biological drugs in combination with DMARD and/or GC or without them. The patients were interviewed by a research doctor with filling out a unified questionnaire. Additional information was obtained from medical records.

**Results.** The leading place in the structure of CI was occupied by respiratory tract infections and ENT organs, the 2nd place belonged to herpes viral infections, the 3rd to mycotic infection. Serious CI (SCI) were also represented mainly by injections of respiratory tract infections and ENT organs. A tendency to an increase in the frequency of pneumonia, tuberculosis, acute bronchitis, skin infections, genital organs and mycoses against the background of SpA compared to the period preceding the development of the disease (no significant differences were found) was revealed. 69% of patients noted a more severe course of previously observed CI. 47 patients reported the temporary cancellation of therapy due to the development of CI. 49% of patients have documented exacerbation of SpA. The number of cases of SCI against the background of SpA doubled ( $p=0.03$ ). There was a positive correlation between the intake of GC and the development of mycoses ( $r=0.216$ ;  $p=0.04$ ); between the duration of taking GC and the development of eye infections ( $r=0.385$ ;  $p=0.01$ ); between the duration of taking methotrexate

and the development of tonsillitis ( $r=0.25$ ;  $p=0.03$ ); between taking interleukin 12/23 inhibitors and the development of tonsillitis ( $r=0.261$ ;  $p=0.01$ ); between the duration of taking tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (iTNF- $\alpha$ ) and the development of otitis ( $r=0.287$ ;  $p=0.01$ ); between the number of consistently used iTNF- $\alpha$  and the development of otitis ( $r=0.273$ ;  $p=0.02$ ).

**Conclusion.** The data obtained indicate the relevance of the problem of CI in SpA. Further studies are needed on a larger cohort of patients with an assessment of the effect of therapy on the incidence of CI and the search for risk factors for CI.

**Key words:** comorbid infections, serious comorbid infections, respiratory tract and ENT infections, herpes virus infections, mycoses, immunoinflammatory rheumatic diseases, spondyloarthritis, biological drugs, basic anti-inflammatory drugs, vaccination

**For citation:** Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Glukhova SI, Korotaeva TV. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis who received modern antirheumatic therapy (preliminary data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):455–459 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-455-459

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций (КИ) по-прежнему остается весьма актуальной. При этом общепризнано, что риск развития КИ связан как с самим иммуновоспалительным ревматическим заболеванием (ИВРЗ), так и с назначением иммуносупрессивной терапии – базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов (ГК) и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Эти положения справедливы для различных ИВРЗ, в том числе для спондилоартритов (СпА), в частности анкилозирующего спондилита (АС) и псориатического артрита (ПсА). Так, использование ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), нашедших широкое применение в лечении СпА, ассоциируется с нарастанием частоты КИ. По данным S. Minozzi и соавт. [1], терапия иФНО- $\alpha$  у больных ревматоидным артритом и СпА повышала риск развития любой инфекции на 20%, серьезных КИ (СКИ) – на 40%. Итальянские исследователи на большой когорте больных СпА, получавших иФНО- $\alpha$ , показали, что как минимум одна СКИ задокументирована у 7,8% пациентов. При этом наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути и кожа [2]. D.H. Lim и соавт. [3] оценили риск развития herpes zoster (HZ) у больных АС, получавших иФНО- $\alpha$ , БПВП и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в отдельности. Уровень заболеваемости HZ составил 11 на 1000 пациенто-лет. При этом наиболее часто HZ регистрировался у пациентов, получавших иФНО- $\alpha$  и БПВП. По данным шведских исследователей, при назначении иФНО- $\alpha$  больным АС и ПсА риск развития туберкулеза (ТБ) повышается в 7,5 раза, по данным турецких авторов – в 13 раз [4, 5]. Опасность развития ТБ на фоне терапии ГИБП (особенно при назначении иФНО- $\alpha$ ) непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Поэтому в России проблема риска развития активного ТБ у ревматологических больных весьма актуальна [6]. Согласно ранее опубликованным собственным данным, частота КИ повышалась у больных СпА, получавших различную антиревматическую терапию, в том числе монотерапию НПВП. В то же время СКИ составили не менее 6,8% от всех случаев КИ [7].

Учитывая значимость проблемы, представляется необходимым проведение исследований по изучению распространенности КИ у больных СпА, получающих лечение в соответствии с современными рекомендациями, а именно монотерапию ГИБП или ГИБП в сочетании с БПВП и/или ГК. При этом значительный интерес может представлять поиск факторов риска развития КИ.

**Цель** настоящего исследования – изучение распространенности КИ у больных СпА, получавших генно-инже-

нерные биологические препараты, БПВП и ГК, и уточнение факторов риска развития КИ в зависимости от проводимой терапии.

### Материалы и методы

В исследование включены 93 пациента (55 мужчин и 38 женщин; средний возраст  $37,0 \pm 11,5$  года), последовательно госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 2020–2021 гг. Больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. При необходимости дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 17.12.2020). Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

У 59 пациентов диагностирован АС, у 32 – ПсА, у 2 – недифференцированный СпА и СпА, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом. На момент включения в исследование у 47 больных индекс коморбидности Чарлсона был равен 0, у 26 – 1, у 10 – 2 и еще у 10 – 3 и более.

В таблице 1 представлены виды терапии, используемые у больных СпА.

**Таблица 1.** Терапия у больных спондилоартритами ( $n=93$ )

Препарат	Число больных	Длительность приема (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]
Глюкокортикоиды	45	11 [5; 60]
Метотрексат	75	16 [9,5; 54,5]
Сульфасалазин	60	12 [3; 32,3]
Лефлуномид	14	13 [5,25; 20,75]
иФНО- $\alpha$	80	21 [9; 48]
Ингибиторы интерлейкина 17	24	11,4 [8; 18]
Ингибиторы интерлейкина 12/23	4	12,8 $\pm$ 8,6

Большинство больных (96,8%) получали БПВП. По данным анамнеза, один БПВП принимали 39 пациентов, два БПВП – 43 пациента, три БПВП – 8 пациентов. Наиболее часто назначаемым БПВП был метотрексат (МТ), который получали 80,6% больных.

ГК были назначены 48,4% пациентов: у 15 из них доза составляла  $\leq 7,5$  мг/сут. в пересчете на преднизолон; у 27 пациентов доза составила  $\geq 7,5$  мг/сут.; 3 опрошенных не смогли указать дозу препарата.

Все больные получали ГИБП. При этом у 57 пациентов применялся 1 ГИБП, у 21 – 2 ГИБП, у 7 – 3 ГИБП,

у 5 – 4 ГИБП, у 2 – 5 ГИБП, у 1 – 6 ГИБП. Наиболее часто назначаемыми ГИБП были иФНО-α. Комбинированную терапию БПВП и ГИБП получали 56% больных. Только 3 опрошенных до назначения ГИБП не принимали ни БПВП, ни ГК.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Структура КИ у больных СпА отражена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, лидирующее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей (ДП) и ЛОР-органов; второе место принадлежало герпес-вирусным инфекциям; третье – микозам. Следует отметить, что только в 4 случаях герпес-вирусные инфекции были вызваны вирусом опоясывающего герпеса, в остальных – вирусом простого герпеса. Микозы были представлены грибковыми инфекциями кожи, слизистых оболочек и ногтей. У 2 пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ), зарегистрировано развитие ТБ. Кроме того, у больного АС, получающего сульфасалазин и НПВП, при плановом скрининге перед инициацией терапии ГИБП выявлена латентная туберкулезная инфекция (положительный диаскин-тест в отсутствие признаков поражения легких по данным компьютерной томографии). Другие КИ диагностировались реже.

СКИ (т. е. требующие внутривенного назначения антибактериальных препаратов и/или госпитализации) также были представлены главным образом инфекциями ДП и ЛОР-органов: у 5 больных выявлена пневмония;

у 5 – острый тонзиллит; у 3 – острый бронхит; у 3 – синусит; у 1 – отит; у 1 – ТБ; у 4 – COVID-19; у 3 – абсцесс мягких тканей; у 2 – инфекции половых органов; у 1 – кишечная инфекция.

Отмечалась тенденция к нарастанию частоты пневмоний, ТБ, острого бронхита, инфекций кожи, половых органов и микозов на фоне СпА по сравнению с периодом, предшествовавшим развитию заболевания. Однако статистически значимых различий выявлено не было (рис. 1). В то же время 69% пациентов отметили более тяжелое течение ранее наблюдавшихся КИ. 47 больных сообщили о временной отмене проводимой терапии в связи с развитием КИ. У 49% пациентов задокументировано обострение СпА.

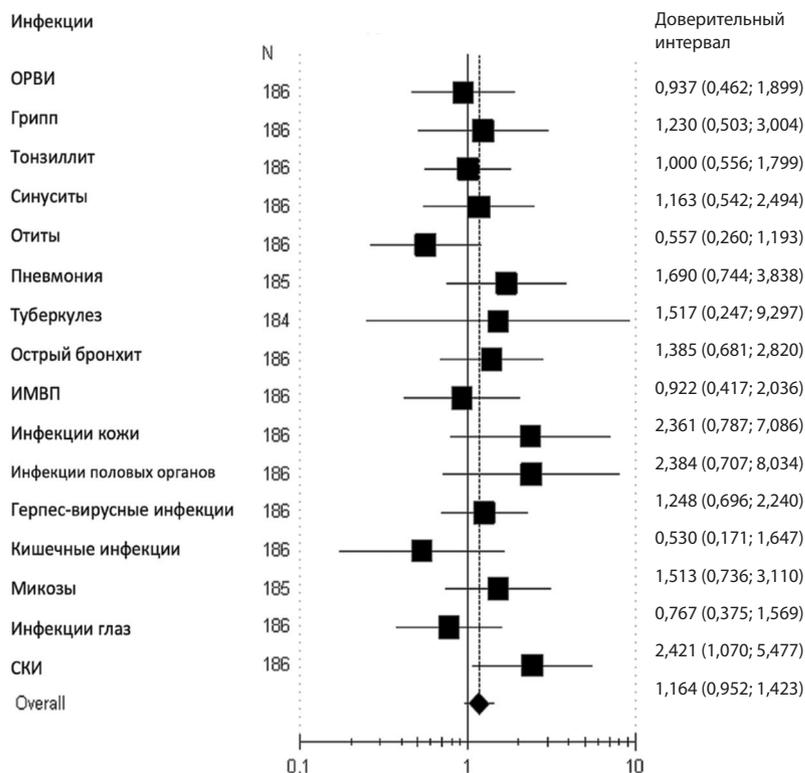
Необходимо особенно подчеркнуть, что количество случаев СКИ на фоне СпА статистически значимо возросло в 2,3 раза (28 случаев – на фоне СпА, 12 случаев – до дебюта СпА;  $p = 0,03$ ).

При анализе взаимосвязи между проводимой терапией и развитием КИ определенной локализации отмечена положительная корреляция между приемом ГК и развитием микозов ( $r = 0,216$ ;  $p = 0,04$ ); между длительностью приема ГК и развитием инфекций глаз ( $r = 0,385$ ;  $p = 0,01$ ); между длительностью приема МТ и развитием тонзиллита ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,03$ ). При анализе взаимосвязи класса препаратов, длительности приема, количества применявшихся ГИБП была выявлена положительная корреляция между применением ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 12/23 и развитием тонзиллита ( $r = 0,261$ ;  $p = 0,01$ ); между длительностью использования иФНО-α и развитием отита ( $r = 0,287$ ;  $p = 0,01$ ); между количеством последовательно назначавшихся иФНО-α и развитием отита ( $r = 0,273$ ;  $p = 0,02$ ).

Следует подчеркнуть, что несмотря на частое развитие у больных СпА инфекций ДП и ЛОР-органов, вакцинацию

**Таблица 2.** Структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами ( $n = 93$ )

Коморбидные инфекции	Число больных
Острая респираторная вирусная инфекция	73
Тонзиллит	37
Острый бронхит	22
Пневмония	17
Синусит	17
COVID-19	16
Отит	13
Грипп	12
Туберкулез	3
Герпес-вирусные инфекции	41
Микозы	22
Инфекции глаз (конъюнктивиты и блефариты)	17
Инфекции мочевыводящих путей	14
Инфекции кожи	11
Инфекции половых органов	9
Кишечные инфекции	5
Хронический гепатит С	2
Другие (инфекции костей, краснуха)	2



**Рис. 1.** Риск развития инфекций у больных спондилоартритами

против пневмококковой инфекции получили только 3 пациента, а ежегодная иммунизация против гриппа проводилась лишь 6 больным.

### Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, ведущее место в структуре КИ и СКИ у больных СпА занимали инфекции ДП и ЛОР-органов. Сходные данные получены и другими авторами, в том числе при анализе двух крупных регистров – итальянского и испанского [2, 8–10].

Следует подчеркнуть, что в нашей работе инфекции нижних ДП (пневмония и острый бронхит) составили треть СКИ у больных СпА, получавших ГИБП. Тем не менее уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа в данной когорте пациентов оказался крайне низким. Вместе с тем собственные данные и результаты исследований зарубежных авторов свидетельствуют о том, что вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа является безопасной, иммуногенной и клинически эффективной, и ее следует настоятельно рекомендовать большинству больных ИВРЗ, в том числе пациентам с АС и ПсА, особенно тем, кому планируется терапия ГИБП [11–13].

Второе место в структуре КИ в нашем исследовании принадлежало герпес-вирусным инфекциям (в первую очередь за счет случаев, вызванных вирусом простого герпеса). При этом взаимосвязь с проводимой терапией не установлена. Мы полагаем, что полноценно оценить вклад проводимой терапии в развитие герпес-вирусных инфекций в настоящее время не представляется возможным из-за малого числа документированных случаев НЗ, поскольку другие авторы на фоне применения иФНО- $\alpha$  и БПВП отмечали нарастание частоты НЗ [3].

Третье место в структуре КИ в нашей работе занимали грибковые инфекции. При этом ни одного случая инвазивного микоза выявлено не было – как на фоне терапии иФНО- $\alpha$ , так и при назначении иИЛ-17. Наши данные совпадают с результатами исследования N.E. Aikawa и соавт. [14], которые сообщили об отсутствии инвазивных грибковых инфекций у пациентов с ИВРЗ, получавших иФНО- $\alpha$ , в том числе у больных АС и ПсА. В то же время следует помнить о потенциальной возможности развития микозов при использовании иИЛ-17, в связи с чем при решении вопроса о назначении такого лечения рекомендуется предварительный скрининг на *Candida spp.* и, в случае необходимости, – проведение курсового лечения местными или системными противогрибковыми препаратами [15].

Хорошо известно, что применение иФНО- $\alpha$  у больных АС и ПсА может сопровождаться повышением риска развития ТБ [4, 5, 16, 17]. В настоящем исследовании ТБ развился у 2 пациентов на фоне терапии ИНФ. В одном случае был диагностирован инфильтративный ТБ

легких у больной ПсА, получавшей комбинированную терапию МТ и ИНФ; во втором – ТБ внутригрудных лимфатических узлов у больного АС, получающего монотерапию ИНФ. В обоих случаях ТБ развивался после шестой инфузии препарата. Более того, у одного пациента, ранее не получавшего иммуносупрессивную терапию, при скрининге выявлена латентная туберкулезная инфекция, что не было неожиданностью с учетом распространенности ТБ в России. Поэтому необходим обязательный скрининг на ТБ перед началом лечения любым ГИБП и последующее регулярное обследование для исключения развития активно-го ТБ и мониторинга латентной ТБ-инфекции [6].

Другие КИ (инфекции глаз, мочевыводящих путей, кожи, половых органов, костей, кишечные инфекции, хронический гепатит С) в нашем исследовании документировались редко. Тем не менее, согласно данным литературы, у больных СпА не исключено развитие этих КИ [6], что требует повышенной настороженности врача при проведении активной противоревматической терапии у этих пациентов.

### Заключение

Таким образом, проблема КИ при СпА представляется актуальной и заслуживает серьезного внимания. Наши данные убедительно свидетельствуют о нарастании числа случаев СКИ у больных СпА, получавших ГИБП или ГИБП в сочетании с БПВП и/или ГК. Необходимы дальнейшие исследования на большей когорте больных для оценки влияния проводимой терапии на частоту развития КИ и поиска факторов риска развития КИ. Кроме того, принимая во внимание лидирующее место инфекций ДП и ЛОР-органов в структуре КИ в целом и СКИ в частности, следует активно пропагандировать среди коллег и пациентов ревматологического профиля вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа как наиболее эффективный метод профилактики инфекционных заболеваний. Подобный подход, несомненно, будет способствовать улучшению курации и повышению качества жизни ревматологических больных.

### 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.*

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(Suppl 1):11–34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, Panetta V, Salaffi F, Iannone F, et al.; GISEA group. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: A survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(4):649–655.

3. Lim DH, Kim YJ, Kim SO, Hong S, Lee CK, Yoo B, et al. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: Analysis of the Korean National Health Insurance Service – Sample cohort database. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):168-173. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034
4. de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, Bruchfeld J, Jacobsson LTH, Askling J; ARTIS Study Group. Tuberculosis risk in ankylosing spondylitis, other spondyloarthritis, and psoriatic Arthritis in Sweden: A population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(10):1563-1567. doi: 10.1002/acr.23487
5. Aydin V, Akici A, Isli F, Aksoy M, Aydin M, Gursoz H. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(4):553-560. doi: 10.1111/jcpt.12814
6. Муравьева НВ, Белов БС, Баранова ММ, Коротаева ТВ. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2020; 14(4):103-110. [Muravyeva NV, Belov BS, Baranova MM, Korotaeva TV. Comorbid infections in spondyloarthritis: A modern view of the problem. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):103-110 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110
7. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Медицинский совет*. 2021;2:122-126. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS. The frequency and structure of comorbid infections in patients with spondyloarthritis (preliminary own data). *Medical Council*. 2021;2:122-126 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-122-126
8. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, Ayearst R, Inman RD. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: Results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):152-156. doi: 10.1093/rheumatology/keu255
9. Combe B, Rahman P, Kameda H, Cañete JD, Gallo G, Agada N, et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0
10. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafra B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Study Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: Incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533-540. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032
11. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Черкасова МВ, Верижникова ЖГ, Коротаева ТВ. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(1-2):39-44. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Cherkasova MV, Verizhnikova ZG, Korotaeva TV. Immunogenicity, safety, and clinical effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with spondyloarthritis (preliminary data). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(1-2):39-44 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-39-44
12. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Эрлес Ш, Дубинина ТВ, Лукина ГВ, и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018,12:106-110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Erdes S, Dubinina TV, Lukina GV, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Medical Council*. 2018,12:106-110 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-39-44
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
14. Aikawa NE, Rosa DT, Del Negro GM, Moraes JC, Ribeiro AC, Saad CG, et al. Systemic and localized infection by *Candida* species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(6):478-482. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.004
15. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. *Candida* infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):47-62. doi: 10.1111/bjd.15015
16. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al.; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis – Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
17. Lee SK, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Park MS, Kim YS, et al. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung*. 2013;191(5):565-571. doi: 10.1007/s00408-013-9481-5

**Баранова М.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>

**Муравьева Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

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

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

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

# Значение трабекулярного костного индекса у молодых мужчин с анкилозирующим спондилитом

К.И. Колпаков, Е.А. Лetyагина, В.О. Омельченко, Ю.Б. Убшаева, М.А. Королев

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2

**Контакты:**  
Убшаева Юлия Борисовна,  
[leobina@mail.ru](mailto:leobina@mail.ru)  
**Contacts:** Yulia Ubshaeva,  
[leobina@mail.ru](mailto:leobina@mail.ru)

Поступила 20.08.2021  
Принята 27.06.2022

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь трабекулярного костного индекса (ТКИ) с показателями активности и структурного прогрессирования анкилозирующего спондилита (АС) у мужчин моложе 50 лет без признаков остеопороза.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 26 мужчин с АС. Активность АС определялась по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ, а также по уровню С-реактивного белка (СРБ). Структурное прогрессирование АС оценивалось по стадии сакроилиита (СИ). ТКИ определялся с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Связь клинических параметров с ТКИ оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена для количественных переменных и рангового коэффициента корреляции Кендалла ( $\tau$ ) для качественных показателей.

**Результаты.** Корреляция ТКИ с активностью АС отсутствовала. Выявлена отрицательная корреляция между стадией СИ и ТКИ ( $\tau = -0,313$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** ТКИ коррелирует с выраженностью структурных изменений крестцово-подвздошных суставов у молодых мужчин с АС без остеопороза.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, трабекулярный костный индекс, структурное прогрессирование  
**Для цитирования:** Колпаков КИ, Лetyагина ЕА, Омельченко ВО, Убшаева ЮБ, Королев МА. Значение трабекулярного костного индекса у молодых мужчин с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):460–464.

## TRABECULAR BONE SCORE VALUE IN YOUNG MEN WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Konstantin I. Kolpakov, Elena A. Letyagina, Vitaly O. Omelchenko, Yulia B. Ubshaeva, Maksim A. Korolev

**Aim** – to investigate relationship of trabecular bone score (TBS) with activity and structural progression of ankylosing spondylitis (AS) in males younger than 50 years old without osteoporosis.

**Materials and methods.** 26 male AS patients took part in the investigation. AS activity was evaluated by BASDAI and ASDAS-CRP indices, and highly sensitive C-reactive protein level. Structural AS progression was evaluated by sacroiliitis (SI). TBS was evaluated using the double-energy X-ray absorptiometry. Correlation between clinical measures and TBS was obtained using the Spearman  $r$ -criterion for quantitative variables and Kendall's  $\tau$  coefficient for qualitative variables.

**Results.** There was obtained no correlation between AS activity and TBS. Among clinical characteristics, SI stage was negatively correlated with TBS ( $\tau = -0.313$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** TBS is associated with the severity of sacroiliitis in young AS male patients.

**Key words:** ankylosing spondylitis, trabecular bone score, structural progression

**For citation:** Kolpakov KI, Letyagina EA, Omelchenko VO, Ubshaeva YB, Korolev MA. Trabecular bone score value in young men with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):460–464 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-460-464

## Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) является хроническим воспалительным заболеванием, преимущественно поражающим аксиальный скелет. При АС в патологический процесс обязательно вовлекаются крестцово-подвздошные суставы. Развитие их воспалительных изменений сопровождается формированием рентгенологической картины сакроилиита (СИ). АС чаще поражает людей молодого трудоспособного возраста, пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 25–35 лет, распространенность болезни в России составляет 0,2–0,8% [1].

Хроническое воспаление и патологическое ремоделирование костной ткани при АС приводят к избыточной оссификации суставных структур, формированию синдесмофитов

и анкилозированию. Эти проявления болезни приводят к ограничению подвижности позвоночника и периферических суставов и стойкой инвалидизации пациентов.

Одним из наиболее социально значимых осложнений АС является остеопороз, приводящий к низкоэнергетическим переломам. Среди них наиболее неблагоприятным и снижающим качество жизни является перелом шейки бедра, смертность при котором составляет 29,8% в течение первого года после оперативного лечения перелома и 52,6% – при отсутствии госпитализации [2].

Структурные изменения крестцово-подвздошных суставов при АС обычно оцениваются по классификации Kellgren [3] с помощью обзорной рентгенографии костей таза. Индексы SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score), mSASSS (modified SASSS), BASRI

(Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), которые вычисляются на основании специфических изменений углов тел позвонков поясничного и шейного отделов, на данный момент являются наиболее точными показателями прогрессирования АС. При этом в ряде исследований было отмечено, что выраженность структурных изменений в позвоночнике и образование новых синдесмофитов находятся в прямой зависимости от стадии СИ [4].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных суставов позволяет оценивать выраженность активного локального воспаления, проявляющегося отеком костного мозга, и прогнозировать динамику дальнейших структурных изменений [5]. Однако ввиду сложности вычисления, субъективности и высокой стоимости оборудования данные методы не применимы в рутинной клинической практике.

Трабекулярный костный индекс (ТКИ) является одним из инструментов оценки состояния костной ткани, используемых при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника. ТКИ коррелирует с параметрами губчатой костной ткани, которые оцениваются при количественной компьютерной томографии, включая количество трабекул, общий объем костной ткани и размеры межтрабекулярных промежутков [6, 7]. При этом ТКИ, в отличие от минеральной плотности кости (МПК), не завышается при характерном для АС формировании синдесмофитов и кальцификации передней продольной связки [8]. Согласно российским клиническим рекомендациям по остеопорозу [2], ТКИ 1,31 и выше соответствует сохранной, от 1,24 до 1,30 – частично деградированной, от 1,23 и ниже – деградированной микроархитектонике, что отражает риск остеопоротических переломов у больных обоего пола [9]. Данные значения были определены в результате метаанализа 14 проспективных исследований, включивших суммарно 17809 пациентов обоего пола из нескольких регионов мира [2, 9]. Было показано, что риск основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра у пациентов обоего пола с частично деградированной микроархитектоникой в 1,67 раза, а у людей с деградированной микроархитектоникой – в 2,12 раза выше, чем у пациентов с сохранной микроархитектоникой [9].

В ряде исследований доказана взаимосвязь ТКИ со структурным прогрессированием, которое оценивалось по стадии СИ и индексу mSASSS [10–14]. В работе J. Jung и соавт. [15] было показано, что ТКИ коррелирует с интенсивностью воспаления в телах позвонков по данным МРТ. К.У. Kang и соавт. [16] при 2-летнем наблюдении показали, что ТКИ при АС может служить предиктором развития синдесмофитов. Таким образом, ТКИ потенциально является относительно дешевым, объективным и доступным инструментом для оценки структурного прогрессирования на момент исследования и одновременно предиктором дальнейшего течения АС.

В то же время трактовка значений ТКИ имеет ряд ограничений. Так, данный индекс невозможно интерпретировать у пациентов после реконструктивных операций на поясничном отделе позвоночника, особенно при наличии металлоконструкций. Также необходимо отметить, что в настоящий момент накоплено недостаточно данных о влиянии на ТКИ заболеваний, поражающих позвоночник (за исключением остеопороза), что затрудняет его оценку у коморбидных пациентов.

В проведенных ранее исследованиях, посвященных взаимосвязи ТКИ со структурным прогрессированием АС, отсутствовал возрастной порог на включение в исследование. Как известно, возраст пациента оказывает влияние на ТКИ [17]. Структурные изменения позвоночника при АС могут развиваться в течение длительного времени по мере увеличения возраста пациента, что может являться самостоятельной причиной снижения ТКИ. Также в вышеприведенных исследованиях критериях исключения отсутствует информация о состоянии МПК у пациента. По этой причине нельзя разграничить влияние АС, остеопороза и возраста на изменение ТКИ в данных выборках. Возникает вопрос: существует ли взаимосвязь между процессами структурного прогрессирования и значениями ТКИ при АС заведомо в отсутствие остеопороза и возрастных изменений?

**Целью** настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи значений трабекулярного костного индекса с показателями клинической активности и структурного прогрессирования анкилозирующего спондилита у мужчин моложе 50 лет без системного остеопороза.

### Методы исследования

В исследование было включено 26 добровольцев с верифицированным диагнозом АС. Критериями включения являлись: мужской пол; возраст моложе 50 лет; соответствие диагноза АС модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Критериями исключения являлись: наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе; низкая для данного возраста МПК в любом из оцениваемых отделов скелета; Z-критерий 2,0 стандартных отклонений и ниже [2, 18]; прием любых антиостеопоротических препаратов (за исключением профилактических доз кальция и витамина D) в связи с их влиянием на ТКИ [19]; наличие операций на поясничном отделе позвоночника в анамнезе в связи с невозможностью оценки ТКИ. Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, 4 больных – базисные противовоспалительные препараты без генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), 13 – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), 9 – ингибиторы интерлейкина 17.

Всем пациентам было проведено базовое клиническое обследование с определением индексов активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка). ASDAS-СРБ  $\geq 3,5$  соответствовал очень высокой активности АС;  $2,1 \leq \text{ASDAS-СРБ} < 3,5$  – высокой активности АС;  $1,3 \leq \text{ASDAS-СРБ} < 2,1$  – умеренной активности АС; ASDAS-СРБ  $< 1,3$  – низкой активности АС [20]. Лабораторное обследование включало клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, биохимический анализ крови с определением С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. Для инструментальной визуализации использовалась обзорная рентгенография таза в переднезадней проекции с определением стадии СИ по Kellgren, рентгенография позвоночника с оценкой наличия синдесмофитов и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, которая проводилась на денситометре GE Lunar Prodigy (General Electric, США).

Измерялась МПК в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра и шейке бедра с обеих сторон [2]. У каждого пациента определялся ТКИ в поясничном отделе позвоночника с помощью пакета программ iNsign 2.1 (Med-Imaps, Франция). В связи с отсутствием крупномасштабных исследований ТКИ у пациентов моложе 40 лет для интерпретации ТКИ были выбраны пороговые значения, определенные на выборке из 17809 людей обоего пола старше 40 лет [9]. ТКИ  $\geq 1,31$  считался показателем сохранной микроархитектоники;  $1,24 \leq \text{ТКИ} \leq 1,30$  – частично деградированной; ТКИ  $\leq 1,23$  – деградированной.

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]. Связь клинических показателей с ТКИ оценивалась с помощью критерия корреляции Спирмена для количественных переменных и рангового коэффициента корреляции Кендалла ( $\tau$ ) для качественных параметров. Различия между двумя подгруппами с разными стадиями АС (с наличием и отсутствием синдесмофитов) оценивались по критерию Манна – Уитни. Различия между тремя подгруппами, выделенными в зависимости от стадии СИ или степени сохранности микроархитектоники кости, оценивались по критерию Краскела – Уоллиса. Корреляция и различия между подгруппами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Statistica, версия 12.5.192.7 (StatSoft Inc., США).

### Результаты исследования

В исследуемой группе преобладали молодые мужчины со средней продолжительностью заболевания 13 лет и умеренной активностью АС. Наименьшие значения лабораторных показателей активности воспаления наблюдались в подгруппе пациентов, получающих и ФНО- $\alpha$ : медиана СОЭ составила 9 [7; 15] мм/ч, СРБ – 3,17 [1,73; 11,7] мг/л. Наибольшая активность отмечалась у лиц, не получающих ГИБП: медиана СОЭ – 37,5 [24; 47] мм/ч, СРБ – 23,68 [11,15; 62,29] мг/л. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Ме [Q1; Q3]
Возраст, лет	35 [31; 42]
Длительность заболевания, лет	13 [9; 19]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,1 [22,8; 30,6]
СОЭ, мм/ч	12,5 [7,0; 25,0]
СРБ, мг/л	6,00 [2,14; 18,48]
BASDAI	2,2 [1,4; 3,2]
ASDAS-СРБ	2,0 [1,3; 2,7]

**Примечание:** СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка

У 13 больных наблюдалась развернутая стадия АС (синдесмофиты на рентгенограммах не обнаружены), у 13 – поздняя стадия (имелся хотя бы один синдесмофит в любом отделе позвоночника). У 5 пациентов выявлен двусторонний СИ II стадии по Kellgren (медиана возраста – 32 [30; 34] года, длительности заболевания – 12 [9; 14] лет),

у 9 – СИ III стадии (медиана возраста – 41 [33; 42] год, длительности заболевания – 9 [6; 13] лет), у 12 – СИ IV стадии (медиана возраста – 36 [32; 44,5] лет, длительности заболевания – 14 [12,5; 19] лет). Возраст и длительность заболевания между подгруппами с разными стадиями СИ не различались.

Результаты денситометрии представлены в таблице 2. При сравнении подгрупп с разными стадиями СИ статистически значимых различий МПК в стандартных областях по данным денситометрии выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При этом, в отличие от МПК, при оценке ТКИ наблюдалась тенденция к его снижению по мере увеличения стадии СИ. Так, частично и полностью деградированная микроархитектоника не встречалась у пациентов со II стадией СИ, но обнаружена у 8 из 21 пациента с III и IV стадиями СИ (38%). Причина отсутствия статистически значимых различий, вероятно, заключается в малом размере выборки пациентов.

Таблица 2. Данные денситометрии в исследуемой группе

Показатели	Стадия саркои-лита	Ме [Q1; Q3]	p
поясничный отдел позвоночника	II	1,168 [1,139; 1,243]	$p > 0,05$
	III	1,184 [1,122; 1,245]	
	IV	1,194 [1,098; 1,327]	
проксимальные отделы левого бедра	II	1,032 [0,975; 1,062]	$p > 0,05$
	III	0,981 [0,967; 1,062]	
	IV	0,996 [0,876; 1,071]	
Минеральная плотность кости, г/см <sup>2</sup>	II	0,953 [0,904; 1,063]	$p > 0,05$
	III	0,962 [0,937; 1,072]	
	IV	0,953 [0,882; 0,992]	
проксимальные отделы правого бедра	II	0,993 [0,972; 1,021]	$p > 0,05$
	III	1,003 [0,969; 1,071]	
	IV	1,019 [0,808; 1,068]	
шейка правой бедренной кости	II	0,931 [0,910; 1,044]	$p > 0,05$
	III	1,010 [0,964; 1,044]	
	IV	0,949 [0,821; 0,997]	
Трабекулярный костный индекс	II	1,398 [1,367; 1,469]	$p > 0,05$
	III	1,408 [1,296; 1,437]	
	IV	1,330 [1,210; 1,407]	

Медиана ТКИ в исследуемой группе составила 1,373 [1,266; 1,428]. Корреляция ТКИ с клиническими показателями активности и лабораторными маркерами воспаления отсутствовала. При этом отмечалась обратная корреляция ТКИ со стадией СИ (табл. 3). Активное воспаление тел позвонков при АС не всегда сопровождается повышением уровня системных маркеров, а индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, основанные в том числе на субъективных ощущениях пациента, не всегда отражают интенсивность воспаления, лежащую в основе патологического костного ремоделирования. В то же время стадия СИ объективно отражает степень прогрессирования АС и, согласно полученным данным, отрицательно коррелирует с ТКИ. Следует отметить, что при сравнении подгрупп с наличием и отсутствием синдесмофитов статистически значимых различий по ТКИ не выявлено.

**Таблица 3.** Корреляция ТКИ с клиническими параметрами пациентов

Показатели	Коэффициент корреляции	
Возраст	$r=-0,004; p>0,05$	
Длительность заболевания	$r=0,015; p>0,05$	
Индекс массы тела	$r=0,031; p>0,05$	
Скорость оседания эритроцитов	$r=0,145; p>0,05$	
C-реактивный белок	$r=0,160; p>0,05$	
BASDAI	$r=-0,023; p>0,05$	
ASDAS-CPB	$r=-0,203; p>0,05$	
<b>Стадия саркоиита по Kellgren*</b>	<b><math>r=-0,313; p&lt;0,05</math></b>	
	поясничный отдел позвоночника	$r=0,187; p>0,05$
	проксимальные отделы левого бедра	$r=0,033; p>0,05$
Минеральная плотность кости, г/см <sup>2</sup>	шейка левой бедренной кости	$r=0,217; p>0,05$
	проксимальные отделы правого бедра	$r=0,113; p>0,05$
	шейка правой бедренной кости	$r=0,281; p>0,05$

*Примечание:* BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением C-реактивного белка

### Обсуждение

Дальнейшее совершенствование лечения и профилактики осложнений АС неотъемлемо связано с поиском объективных и доступных методов оценки структурного прогрессирования заболевания. Одним из возможных инструментов объективизации процессов патологического ремоделирования костной ткани при АС может быть ТКИ.

Имеющиеся в настоящий момент данные исследований, посвященных изучению роли ТКИ в оценке прогрессирования структурных изменений при АС, не позволяют четко разграничить влияние на ТКИ таких факторов, как выраженность системного и низкоуровневого воспаления, возраст, остеопороз, ГИБП и антиостеопоротическая терапия [17].

Именно поэтому в настоящем исследовании изучалась взаимосвязь ТКИ и структурного прогрессирования АС при минимизации влияния пола и возраста у пациентов, не имеющих системного остеопороза. Мы обнаружили отрицательную корреляцию ТКИ со стадией СИ, одним из показателей, тесно связанных со структурными изменениями позвоночника при АС [4], несмотря на молодой возраст пациентов и отсутствие низкоэнергетических переломов в анамнезе. Наши данные согласуются с результатами ряда научных работ, опубликованных в последние годы [10–14, 16].

В то же время уровень маркеров системного воспаления у наших пациентов не коррелировал с ТКИ. При изучении взаимосвязи этих показателей были получены неоднозначные результаты. Одни авторы наблюдали корреляцию маркеров воспаления и ТКИ при АС [11], другие не смогли подтвердить эти результаты [10, 14].

Лабораторные маркеры воспаления – это очень лабильные параметры, уровень которых может меняться в течение короткого периода времени. Также необходимо помнить, что их значение может меняться под влиянием коморбидных заболеваний, включая инфекции, патологию печени и др. В случае обострения АС очаг может локализоваться как в телах позвонков, так и внеаксиально, в периферических суставах или энтезисах. Отсутствие взаимосвязи ТКИ с интегральными индексами активности АС (BASDAI и ASDAS-CPB) может быть обусловлено, с одной стороны, эффективностью проводимой терапии в текущий момент времени, с другой – влиянием субъективных факторов и сопутствующих заболеваний на величину суммарных индексов. В отличие от лабораторных маркеров воспаления и суммарных индексов активности АС, состояние трабекулярной костной ткани является намного более стабильным параметром.

Современные методы визуализации, такие как МРТ и сцинтиграфия, позволяют максимально объективно оценить интенсивность локального воспаления в позвоночнике и периферических суставах, однако данные методы достаточно дороги и недоступны для большинства пациентов [5, 15].

Необходимо отметить, что в современных условиях развития высокотехнологичных методов лечения воспалительных ревматических заболеваний все большее число пациентов, страдающих АС, получают ГИБП, которые эффективно контролируют уровень как системного, так и локального воспаления. В данных условиях достоверная оценка корреляции воспалительной активности с иными параметрами патологического процесса крайне затруднительна.

Таким образом, результаты проведенного авторами исследования позволяют заключить, что существуют статистически значимые различия значений ТКИ у пациентов с разными стадиями СИ, и эта зависимость может быть использована для объективизации структурного прогрессирования заболевания.

### Заключение

Трабекулярный костный индекс коррелирует с выраженностью структурных изменений крестцово-подвздошных суставов при анкилозирующем спондилите у молодых мужчин без признаков остеопороза.

### 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.*

*Исследование выполнено при финансовой поддержке проектов базового бюджетного финансирования РФ № 0324-2019-0046-С-02 (НИИКЭЛ – филиал ФИЦ ИЦИГ СО РАН).*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. 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. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzernanova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12930
3. Poddubnyy D, Gaydukova I, Hermann KG, Song IH, Haibel H, Braun J, et al. Magnetic resonance imaging compared to conventional radiographs for detection of chronic structural changes in sacroiliac joints in axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1557-1565. doi: 10.3899/jrheum.130141
4. Hebeisen M, Micheroli R, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, van der Heijde D, et al. Spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis and the impact of classification as nonradiographic versus radiographic disease: Data from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230268. doi: 10.1371/journal.pone.0230268
5. Эрдес Ш, Смирнов АВ. Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):678-684. [Erdes S, Smirnov AV. Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):678-684 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-678-684
6. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone*. 2015;79:259-266. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.007
7. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging; Ward RJ, Roberts CC, Bencardino JT, Arnold E, Vaccei SJ, Cassidy RC, et al. ACR Appropriateness Criteria Osteoporosis and Bone Mineral Density. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S189-S202. doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.018
8. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int*. 2014;25(6):1759-1764. doi: 10.1007/s00198-014-2685-6
9. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734
10. Kang KY, Goo HY, Park SH, Hong YS. Trabecular bone score as an assessment tool to identify the risk of osteoporosis in axial spondyloarthritis: A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):462-469. doi: 10.1093/rheumatology/kex377
11. Kang KY, Chung MK, Kim HN, Hong YS, Ju JH, Park SH. Severity of sacroiliitis and erythrocyte sedimentation rate are associated with a low trabecular bone score in young male patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2018;45(3):349-356. doi: 10.3899/jrheum.170079
12. Kim JW, Chung MK, Lee J, Kwok SK, Kim WU, Park SH, et al. Low bone mineral density of vertebral lateral projections can predict spinal radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3567-3574. doi: 10.1007/s10067-019-04743-7
13. Wildberger L, Boyadzhieva V, Hans D, Stoilov N, Rashkov R, Aubry-Rozier B. Impact of lumbar syndesmophyte on bone health as assessed by bone density (BMD) and bone texture (TBS) in men with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):463-466. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.015
14. Kang KY, Ju JH, Park SH, Hong YS. Longitudinal association between trabecular bone loss and disease activity in axial spondyloarthritis: A 4-year prospective study. *J Rheumatol*. 2020;47(9):1330-1337. doi: 10.3899/jrheum.190749
15. Jung JY, Han SH, Hong YS, Park SH, Ju JH, Kang KY. Inflammation on spinal magnetic resonance imaging is associated with poor bone quality in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(5):829-835. doi: 10.1080/14397595.2018.1510877
16. Kang KY, Jung JY, Lee SK, Min HK, Hong YS, Park SH, et al. Trabecular bone score value is associated with new bone formation independently of fat metaplasia on spinal magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(4):292-300. doi: 10.1080/03009742.2019.1704053
17. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone*. 2017;104:66-72. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.035
18. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
19. Krohn K, Schwartz EN, Chung YS, Lewiecki EM. Dual-energy X-ray absorptiometry monitoring with trabecular bone score: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):501-505. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.006
20. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770

Колпаков К.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-2651>.

Летягина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>.

Омельченко В.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6606-7185>

Убшаева Ю.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>

Королев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

# Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориатическом артрите в реальной клинической практике

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

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

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

## Контакты:

Губарь Елена Ефимовна,  
gubarelena@yandex.ru  
Contacts: Elena Gubar,  
gubarelena@yandex.ru

Поступила 06.04.2022  
Принята 27.06.2022

**Цель** исследования — оценить клинико-инструментальные характеристики поражения позвоночника при псориатическом артрите (ПсА) в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Обследовано 52 больных ПсА (32 мужчины и 20 женщин) с наличием на момент включения и/или в анамнезе боли в позвоночнике. Наличие воспалительной боли в спине (ВБС) определялось по критериям ASAS (Assessment in SpondyloArthritis International Society). Боль в спине длительностью более трех месяцев, не соответствовавшую критериям ВБС, считали хронической болью в спине (хр-БС). Выполняли рентгенографию кистей, стоп, таза, шейного (ШОП) и поясничного (ПОП) отделов позвоночника. Оценивали эрозии, остеолит, околоуставные остеопролиферации; использовали модифицированный для ПсА счет Шарпа — ван-дер-Хейде (Ш-вд-Х). Рентгенологически достоверным (р-д) считали двусторонний сакроилиит (СИ) II степени и выше или односторонний СИ III степени и выше по Kellgren. 15 пациентам без р-дСИ провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС). Рентгенологическими проявлениями псориатического спондилита считали синдесмофиты, паравертбральные оссификаты, сужение и анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП. 45 пациентам было проведено типирование антигена HLA-B27.

**Результаты и обсуждение.** ВБС выявлена у 34 (66,7%), хр-БС — у 17 (33,3%), поздний возраст (после 40 лет) начала ВБС/хр-БС — у 15 (28,8%), р-дСИ — у 30 (57,7%) больных; в 18 (34,6%) случаях СИ не выявлен. У 13 из 30 (43,3%) больных с р-дСИ ВБС отсутствовали. Эрозии обнаружены у 38 (76%), остеолит — у 13 (26%), околоуставные костные пролиферации — у 18 (36%) пациентов. Средний счет Ш-вд-Х составил  $82,79 \pm 64,77$ . Счет Ш-вд-Х коррелировал с наличием р-дСИ ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ). Выявлена корреляция между р-дСИ и ограничением подвижности позвоночника по BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ( $r=0,35$ ). При наличии околоуставной костной пролиферации р-дСИ выявлялся статистически значимо чаще, чем при ее отсутствии ( $p=0,02$ ). У больных ПсА, имеющих остеолит суставов, поражение позвоночника в виде асимметричных синдесмофитов отмечалось в 10 раз чаще (ОШ=10; 95% ДИ: 1,63–61,327). Синдесмофиты в ШОП формировались в 2 раза чаще, чем в ПОП ( $p=0,01$ ). Изолированное поражение ШОП при отсутствии изменений в ПОП наблюдалось в 30% случаев. СИ при МРТ выявлен у 2 (13,3%) больных. У 9 (18,0%) пациентов поражение позвоночника носило изолированный характер и не сопровождалось СИ. 15 (33,3%) больных были позитивны по HLA-B27. Выявлены определенные особенности поражения осевого скелета при ПсА: возможность малосимптомного течения, поздний возраст дебюта болей в спине, ассоциация с тяжелым деструктивным периферическим артритом, более выраженное поражение ШОП по сравнению с ПОП. Выделена группа больных (18%) с альтернативным фенотипом — без СИ по данным рентгенографии и МРТ, но с поражением позвоночника.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, аксиальное поражение

**Для цитирования:** Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Сухинина АВ, Урумова ММ, Глухова СИ. Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориатическом артрите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):465–472.

## CLINICAL AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF AXIAL INVOLVEMENT IN PSORIATIC ARTHRITIS IN REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Alexander V. Smirnov, Anastasiia V. Sukhinina, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova

**Objective:** to evaluate clinical and instrumental characteristics of axial lesion in psoriatic arthritis (PsA) in real-life clinical practice.

**Subjects and methods.** Examination were made in 52 patients (32 men and 20 women) with back pain recorded either at the time of their admission or in their medical histories. The inflammatory back pain (IBP) was diagnosed according to the *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) criteria. Back pain lasting over three months without meeting the ASAS criteria was taken to be chronic back (chrBP). Hands, feet, pelvis, cervical spine (CSP) and lumbar spine (LSP) were X-rayed. Erosions, osteolysis, and periarticular osteo-proliferative lesions were evaluated applying PsA-modified Sharp/van der Heijde score (SHS). Sacroiliitis (SI) was considered radiologically significant (r-sSI) when it was bilateral grade II or higher, or unilateral grade III or higher by Kellgren. 15 patients without r-sSI had their sacroiliac joints (SIJs) scanned using magnetic resonance imaging (MRI). Syndesmophytes, paravertebral ossifications, constriction and ankylosis of the CSP zygapophysial joints were considered to be radiological signs of psoriatic spondylitis. HLA-B27 typing was performed in 45 patients.

**Results and discussion.** IBP was identified in 34 (66.7%), chrBP in 17 (33.3%) patients; 15 patients (28.8%) were of advanced age (over 40) at the onset of IBP/chrBP; 30 cases (57.7%) had r-sSI; in 18 cases SI was not detected. 13 out of 30 r-sSI patients (43.3%) didn't suffer IBP. Erosions were detected in 38 (76%) patients, osteolysis

in 13 (26%) and osteo-proliferative lesions in 18 (36%) patients. Average SHS was  $82.79 \pm 64.77$  correlating with the presence of r-sSI ( $r=0.46$ ;  $p<0.05$ ). Correlation of  $r=0.35$  was found between r-sSI and the spine limited mobility according to Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI); r-sSI was detected with much higher statistical significance in the presence of periarticular osteo-proliferative lesions than in the absence of such ( $p=0.02$ ). In PsA patients having periarticular osteolysis, axial lesion in the form of asymmetric syndesmophytes was detected ten times more frequently than in those not having it (OR=10; 95% CI: 1.63–61.327). In CSP, syndesmophytes developed two times more frequently than in LSP ( $p=0.01$ ). Discrete CSP lesions in the absence of any LSP changes was observed in 30% of cases. SI was MRI detected in 2 (13.3%) patients. In 9 (18.0%) patients axial lesions were observed without SI. 15 patients (33.3%) were HLA-B27 positive. A set of specific PsA axial skeletal involvement features were revealed: possibility of oligosymptomatic clinical presentation; patient's advanced age at the back pain onset; association with severe destructive peripheral arthritis; and more pronounced CSP lesions as compared to LSP. An alternative phenotype patient group (18%) without X-ray or MRI SI but with spine involvement was identified.

**Key words:** psoriatic arthritis; axial lesion

**For citation:** Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuV, Loginova EYu, Smirnov AV, Sukhinina AV, Urumova MM, Glukhova SI. Clinical and instrumental characteristics of axial involvement in psoriatic arthritis in real-life clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):465–472 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-465-472

Псориатический артрит (ПсА) – комплексное иммуновоспалительное заболевание, которое наблюдается у 30% больных псориазом и проявляется в виде артрита, спондилита, энтезита и дактилита [1]. По разным оценкам, распространенность поражения осевого скелета при ПсА варьирует от 25 до 70% [2]. Столь широкий диапазон данных связан с отсутствием общепринятой дефиниции и диагностических критериев аксиального ПсА (аксПсА) или ПсА с поражением позвоночника [2–4].

По современным представлениям, вовлечение осевого скелета при ПсА характеризуется более тяжелым течением заболевания, более частым развитием эрозивно-периферического артрита, дактилита, энтезита [5, 6]. Активность заболевания у этой группы больных выше, а псориаз, в том числе псориаз ногтей, протекает тяжелее. У таких пациентов чаще диагностируется депрессия, хуже функциональный статус, работоспособность и качество жизни, что вызывает необходимость прицельной диагностики аксиального поражения и оптимизации терапии.

Несмотря высокую распространенность спондилита при ПсА, остаются трудности в диагностике этого поражения. Это связано с бессимптомным течением аксиального поражения при ПсА у 25% больных [7], что затрудняет использование критериев воспалительной боли в спине (ВБС), разработанных экспертами ASAS (Assessment in SpondyloArthritis International Society) для аксиального спондилоартрита (аксСпА) [8]. Одним из методов диагностики является рентгенография. Однако у части больных наблюдается поражение позвоночника без сакроилиита (СИ) [7], что снижает диагностическую значимость такого «надежного» критерия, как рентгенологически достоверный СИ (р-дСИ), который определяется как двусторонний СИ II степени и выше или односторонний СИ III степени и выше по Kellgren.

Крайне актуальным является вопрос о выборе терапии. По современным российским и международным рекомендациям выделяют аксиальный клинический фенотип ПсА, при выявлении которого, как и в случае высокой активности спондилита и недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), целесообразно быстрое назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), главным образом, ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) и ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 17A, – без предшествующей терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) [9].

С другой стороны, при ПсА есть возможность назначения и других классов ГИБП, например, иИЛ-12/23 или иИЛ-23, которые предположительно могут быть

эффективны при аксПсА, но не при анкилозирующем спондилите (АС) или аксСпА [10–12]. Это подчеркивает необходимость дифференциальной диагностики ПсА с поражением позвоночника и АС/аксСпА с псориазом. Таким образом, есть необходимость разработать единый клинико-инструментальный алгоритм диагностики спондилита при ПсА, что крайне важно не только для выявления поражения позвоночника при ПсА, но и для проведения персонализированной терапии.

Несмотря на то, что в последнее время появляется все больше данных по вовлечению осевого скелета при ПсА из международных регистров [5, 13, 14] и Общероссийского регистра [6], подобных работ – с фокусом на диагностику аксиального поражения – в Российской Федерации пока не проводилось.

**Цель** исследования – оценить клинико-инструментальные характеристики поражения позвоночника у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике.

## Материал и методы

В исследование включено 52 больных (32 (61,5%) мужчины и 20 (38,5%) женщины) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006) [15]. Все больные наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2020 г. по апрель 2021 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Были отобраны пациенты с наличием боли в позвоночнике на момент включения в исследование и/или в анамнезе. Их возраст составил в среднем  $43,9 \pm 11,5$  года, длительность ПсА –  $7,0 \pm 0,3$  года. Это была преимущественно госпитальная когорта.

Всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), оценивали активность периферического артрита по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), активность спондилита по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка). BASDAI  $\geq 4$  соответствовал высокой активности, BASDAI  $< 4$  – низкой. ASDAS  $> 3,5$  соответствовал очень высокой активности,  $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$  – высокой,  $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$  – умеренной, ASDAS  $< 1,3$  – низкой.

Наличие ВБС оценивалось по критериям ASAS [8]. ВБС квалифицировали как постоянную или эпизодическую. Эпизодической считали боль длительностью в целом более трех месяцев, но имеющую непостоянный характер. Боль в спине/шее (БС), длительностью более трех месяцев, не соответствовавшую критериям ВБС, считали хронической (хр-БС); острую приступообразную БС длительностью менее 4–6 недель, связанную с нагрузкой и движением, – механической (мех-БС). При сочетании ВБС, хр-БС и мех-БС констатировали смешанный ритм БС. Определяли подвижность позвоночника, используя индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [16]. Регистровалось количество пациентов с дактилитом, энтезитом.

Псориаз оценивали по BSA (Body Surface Area): при BSA > 3% рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index), выявляли псориаз ногтей.

Выполняли рентгенографию кистей, стоп, таза, шейного и поясничного отделов позвоночника (ШОП и ПОП соответственно) с использованием стандартных методов. Оценивали эрозии (множественные эрозии – 5 и более), остеолиз, околоуставные костные пролиферации, анкилоз суставов, использовался модифицированный для ПсА счет Шарпа – ван дер Хейде (Ш-вд-Х) в баллах (0–528) [17]. Р-дСИ считали двусторонний СИ II стадии и выше или односторонний III стадии и выше по Kellgren, т. е. соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям [18]. СИ считали симметричным при наличии двусторонних изменений крестцово-подвздошных суставов (КПС), соответствующих одной и той же стадии (например, 2-2, 3-3, 4-4). Если изменения КПС с разных сторон соответствовали разным стадиям (например, 2-0, 2-1, 2-3, 2-4, 3-4), СИ считали асимметричным.

15 пациентам провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) КПС на аппарате Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, Нидерланды). МРТ-активный СИ диагностировали в режиме STIR при выявлении зоны отека костного мозга (ОКМ) в субхондральных отделах КПС как минимум на двух последовательных срезах, или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе [19]. При выявлении хронического СИ в режиме T1 оценивали структурные изменения: эрозии, жировую метаплазию, субхондральный склероз и анкилоз [19].

Рентгенологическими проявлениями псориатического спондилита считали синдесмофиты, паравертебральные оссификаты, сужение и анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП. Синдесмофиты описывали как симметричные и асимметричные, смыкающиеся и несмыкающиеся, объемные и маленькие, единичные и множественные. Определяли число пациентов с изолированным поражением позвоночника без СИ. Результаты рентгенографии оценивались двумя независимыми экспертами-рентгенологами.

45 пациентам было проведено типирование антигена HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции.

Для характеристики количественных показателей при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), при распределении, отличном от нормального, – медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения частоты качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Количественные показатели анализировали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Использовали метод одномерной логистической регрессии для оценки отношения шансов (ОШ) с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

## Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Значение
Возраст (годы), $M \pm \sigma$	43,9 ± 11,5
Длительность ПсА (годы), $M \pm \sigma$	7,0 ± 0,3
BASDAI, $M \pm \sigma$	5,2 ± 2,3
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,3 [2,2; 4,1]
BASMI, $M \pm \sigma$	2,2 ± 1,7
ЧБС, $M \pm \sigma$	14,2 ± 11,1
ЧПС, $M \pm \sigma$	8,2 ± 7,4
DAPSA, $M \pm \sigma$	36,3 ± 21,5
Полиартрит, $n$ (%)	40 (76,9)
Олигоартрит, $n$ (%)	10 (19,2)
Мультирующий артрит, $n$ (%)	1 (1,9)
Изолированное аксиальное поражение, без артрита, $n$ (%)	1 (1,9)
Наличие энтезита при осмотре, $n$ (%)	33 (58)
Наличие дактилита при осмотре, $n$ (%)	24 (42)
СОЭ (мм/ч), $M \pm \sigma$	31,7 ± 25,3
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [0,1; 86,6]
Длительность Пс (годы), $M \pm \sigma$	17,4 ± 13,5
BSA (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 9]
PASI, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [5,6; 17,4]
Распространенный псориаз (BSA ≥ 10%), $n$ (%)	11 (21,2)
Псориаз ногтей, $n$ (%)	38 (73,1)

**Примечание:** ПсА – псориатический артрит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; BSA – Body Surface Area; PASI – Psoriasis Area Severity Index

ВБС выявлена (при осмотре и/или по данным анамнеза) у 34 (66,7%), хр-БС – у 17 (33,3%), мех-БС – у 21 (40,4%), смешанный характер БС – у 16 (30,8%), эпизодические ВБС/хрБС – у 11 (21,2%) больных. Длительность ВБС/хрБС составила в среднем  $9,0 \pm 8,4$  года. У 15 (28,8%) пациентов отмечался поздний возраст начала ВБС/хрБС (после 40 лет). Дебют заболевания с ВБС/хрБС наблюдался у 21 (40,4%) больного.

У 35 (66,7%) пациентов была выявлена высокая активность спондилита. BASDAI составлял в среднем  $5,2 \pm 2,3$ , медиана ASDAS-СРБ – 3,3 [2,2; 4,1].

**Рентгенография таза.** Р-дСИ был обнаружен у 30 (57,7%), односторонний СИ II стадии – у 4 (7,7%), симметричный СИ – у 25 из 34 (73,5%), асимметричный СИ – у 9 из 34 (26,5%), анкилоз КПС – у 8 (15,7%) больных. У 18 (34,6%) пациентов СИ не выявлен. ВБС имелись у 17 (56,7%) больных с р-дСИ.

**Рентгенография позвоночника.** Синдесмофиты обнаружены у 27 (54%) пациентов: у 12 (24%) из них как в ШОП, так и в ПОП; у 14 (28%) – только в ШОП; у 1 (2%) – только в ПОП. Синдесмофиты в ШОП выявлялись в 2 раза чаще, чем в ПОП ( $p=0,01$ ). Изолированное поражение ШОП при отсутствии изменений в ПОП выявлено у 15 (30%) пациентов. Асимметричные синдесмофиты в ПОП обнаружены

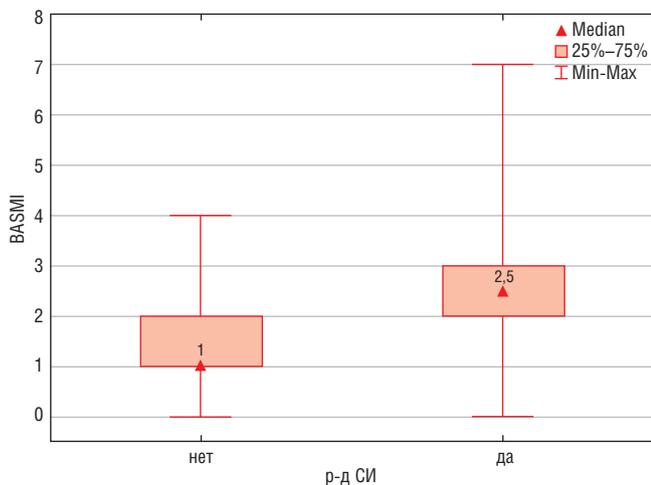


Рис. 1. Взаимосвязь между рентгенологически достоверным сакроилиитом и ограничением подвижности позвоночника по BASMI

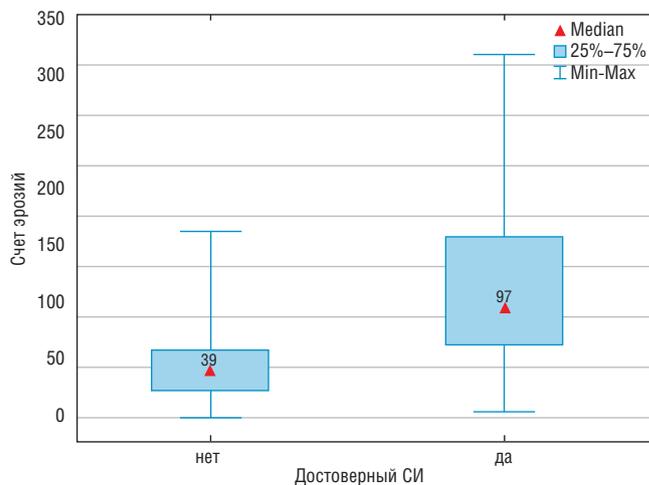


Рис. 2. Взаимосвязь между наличием рентгенологически достоверным сакроилиитом и счетом Шарпа – ван дер Хейде

у 7 из 13 (53,8%) пациентов. Объемные синдесмофиты в ШОП и/или ПОП выявлены у 7 (25,9%), смыкающиеся синдесмофиты – у 11 (40,7%), несмыкающиеся – у 16 (59,3%) пациентов. Сужение и/или анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП выявлены у 8 (16,0%) больных (у 7 из них также имелись синдесмофиты ШОП). Паравертбральные оссификаты обнаружены в 2 (4%) случаях.

У 44 из 52 (84,6%) пациентов выявлено ограничение ротации ШОП, причем у 8 (19%) из них – без болей. Уменьшение значения модифицированного теста Шобера наблюдалось у 30 (57,7%), бокового сгибания в ПОП – только у 6 (11,5%) пациентов. Выявлена статистически значимая корреляция между р-дСИ и ограничением подвижности позвоночника по BASMI ( $r=0,35$ ; рис. 1)

**Рентгенография кистей и стоп.** Эрозии обнаружены у 38 (76%), множественные эрозии – у 18 (36%),

остеолиз – у 13 (26%), околоуставные костные пролиферации – у 18 (36%) из 48 больных.

При наличии околоуставных костных пролифераций р-дСИ выявлялся статистически значимо чаще, чем при отсутствии данного признака – в 77,8 и 43,3% случаев соответственно ( $p=0,02$ ). У пациентов с р-дСИ множественные эрозии выявлялись статистически значимо чаще, чем у больных без р-дСИ, – в 51,7 и 14,3% случаев соответственно ( $p=0,003$ ).

Средний счет Ш-вд-Х составил  $82,79 \pm 64,77$ .

Отмечалась статистически значимая корреляция между счетом Ш-вд-Х и наличием р-дСИ ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ).

У больных ПсА, имевших остеолиз суставов, поражение позвоночника в виде асимметричных синдесмофитов выявлялось в 10 раз чаще, чем при отсутствии остеолиза (ОШ=10; 95% ДИ: 1,63–61,32) (рис. 3).

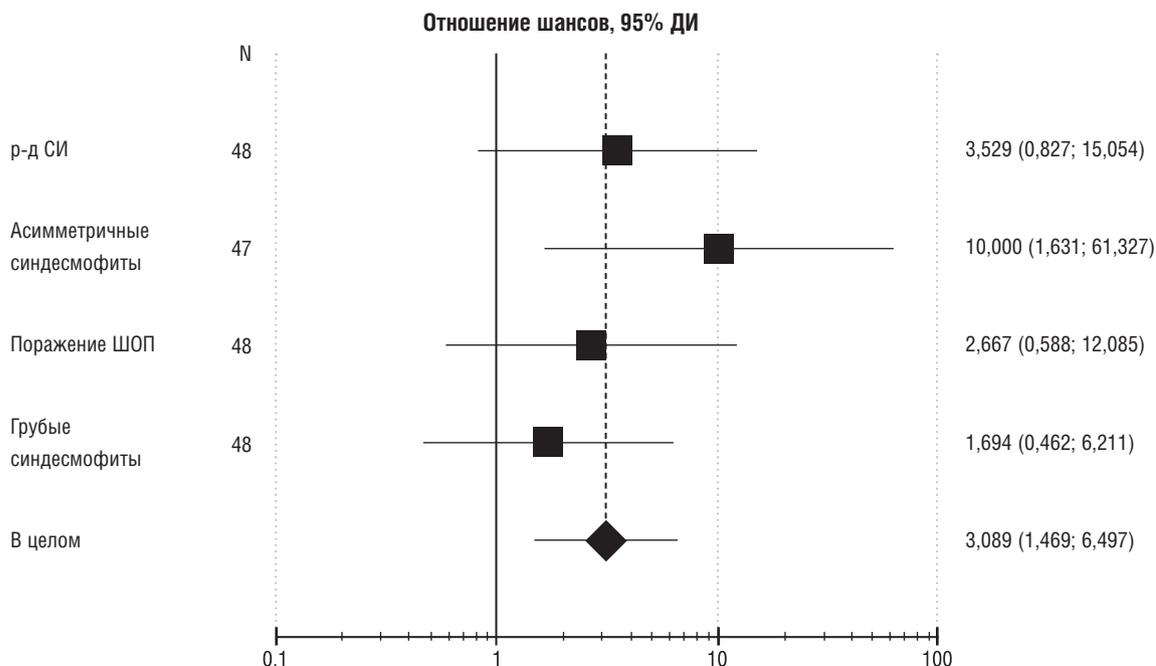


Рис. 3. Вероятность выявления различных рентгенологических признаков поражения аксиальных структур в зависимости от наличия остеолиза в периферических суставах

Различий между группами больных с симметричным и асимметричным СИ по полу, частоте носительства HLA-B27, наличию эрозивного артрита, остеолита, частоте поражения ШОП, наличию объемных и/или асимметричных синдесмофитов, тяжести псориаза, частоте выявления псориаза ногтей не обнаружено.

Рентгенологические признаки как СИ, так и спондилита выявлены у 19 (36,0%), изолированный СИ без изменений в позвоночнике – у 15 (30,0%), изолированное поражение позвоночника без СИ – у 9 (18,0%) пациентов. В качестве примера поражения позвоночника без СИ приводим рентгенограммы пациента К. 54 лет (рис. 4).

Возраст начала болей в спине – 51 год. Боли в спине (с локализацией в шейном и поясничном отделах позвоночника) критериям ВБС (ASAS) не соответствуют. HLA-B27 не обнаружен.

Больным, имевшим изолированное поражение позвоночника (без СИ по данным рентгенографии), провели МРТ КПС: признаки активного и хронического СИ отсутствовали.

HLA-B27 антиген обнаружен у 15 (33,3%) из 45 обследованных больных.

У 8 (16%) пациентов отсутствовали рентгенологические изменения в КПС и позвоночнике. 6 больным из этой группы было проведено МРТ КПС. У 2 из них выявлен активный СИ, у 2 – признаки хронического СИ, у 2 пациентов признаки СИ при МРТ не обнаружены. У 2 больных, не имевших изменений по данным рентгенографии и МРТ, выявлен HLA-B27. 2 больным МРТ КПС и определение HLA-B27 не проводилось.

### Обсуждение

В настоящее время вопросы диагностики поражения осевого скелета при ПсА широко обсуждаются [13]. Из-за отсутствия общепринятой дефиниции и единого подхода к диагностике аксПсА в различных исследованиях и регистрах используют разные критерии отбора при включении пациентов в группу с аксиальным поражением. В большинстве работ [6, 14, 20] учитывают наличие у больного СИ, соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям (двусторонний II стадии и выше или односторонний III стадии и выше) [18]. В некоторых исследованиях обсуждается вопрос о возможности диагностики аксиального поражения у пациентов с односторонним СИ II стадии [21, 22]. Реже применяется рентгенография позвоночника, хотя D.R. Jadon и соавт. [7] отмечают, что у трети пациентов синдесмофиты формируются без вовлечения КПС. И наконец, в отдельных современных работах для диагностики аксПсА применяется МРТ КПС [23].

В нашей госпитальной когорте больных, имевших когда-либо боли в позвоночнике (любого характера), р-дСИ был выявлен в 58% случаев, односторонний СИ II стадии – только у 8%, а у трети (34,6%) пациентов СИ отсутствовал.

В настоящем исследовании рентгенологические признаки как СИ, так и спондилита были обнаружены у 36,0%, изолированный СИ (без изменений в позвоночнике) – у 30,0%, поражение позвоночника без СИ – у 18,0% пациентов. У наших больных изолированное поражение позвоночника без СИ встречалось существенно реже, чем в исследовании D.R. Jadon и соавт. [7], которые наблюдали его у трети больных, но наличие такой группы

пациентов – с альтернативным фенотипом – очень примечательно, т. к. принципиально отличает аксПсА от АС и свидетельствует о необходимости визуализации не только КПС, но и позвоночника всем больным ПсА.

Известно, что поражение позвоночника при ПсА часто протекает латентно или малосимптомно, что приводит к его поздней диагностике [14, 24]. Боль в спине при аксПсА может иметь слабовыраженный, эпизодический характер [25] и, в отличие от аксСпА/АС [4, 26],



а



б



в

**Рис. 4.** Рентгенограммы пациента К., 54 лет. а – Обзорная рентгенография таза: рентгенологических признаков сакроилиита нет; энтезиты в местах прикрепления связок к крылу левой подвздошной кости и левому малому вертелу; синдесмофиты на боковых углах нижних поясничных позвонков. б – Рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции: множественные синдесмофиты на передних углах тел С4, С5 и С6 позвонков. в – Рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции: множественные синдесмофиты на передних углах тел Th12, L1, L3 и L4 позвонков.

не всегда имеет черты ВБС [8], что подтверждается данными настоящего исследования. Действительно, у трети (33,3%) пациентов боли в спине не соответствовали критериям ВБС (ASAS), а в 21% случаев были эпизодическими и слабовыраженными. У 43% больных р-дСИ сформировался без ВБС, что согласуется с данными V. Chandran и соавт. [24], показавшими, что только 45% больных с рентгенологически подтвержденным диагнозом аксПсА, имели *клинические* симптомы аксиального поражения. Встает вопрос: применимы ли критерии ВБС, разработанные для АС и обладающие высокой чувствительностью (77,0–79,6%) и специфичностью (72,4–91,7%) при аксПсА/АС, для больных с аксПсА [8, 27]? Следует отметить, что при аксПсА, в отличие от АС, наблюдается более поздний возраст дебюта болей в спине, что согласуется с нашими данными [4, 26]. Так, почти у трети больных (29%) возраст начала ВБС/хрБС был выше 40 лет. «Невоспалительный» характер болей в спине и поздний возраст их дебюта требуют взвешенного подхода к диагностике поражения осевого скелета при ПсА, особенно при минимальных рентгенологических изменениях, таких как односторонний СИ II стадии, или при интерпретации изменений в позвоночнике в отсутствие СИ.

J. Feld и соавт. [4] обращают внимание ревматологов на возможность «гипердиагностики» аксПсА и задаются вопросом, не являются ли подобные изменения дегенеративными? Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании все рентгенограммы оценивались двумя опытными рентгенологами, что повышает уровень достоверности оценок визуализационных данных.

В связи с «яркими» клиническими проявлениями артрита, дактилита, энтезита и псориаза, пациенты нередко не предъявляют жалобы на эпизодические слабовыраженные боли в спине, а латентно протекающий спондилит и СИ постепенно приводят к ограничению подвижности позвоночника. Так, среди наших пациентов, имевших р-дСИ, статистически значимо чаще наблюдалось выраженное ограничение подвижности позвоночника, что нашло отражение в более высоких показателях BASMI ( $p=0,02$ ;  $r=0,347$ ). При тщательном опросе мы обнаружили, что у значительного числа (40,4%) пациентов заболевание дебютировало с ВБС/хрБС. Но пациенты либо не обращались к врачу с такими болями либо были консультированы терапевтом или неврологом, и у них диагностировали остеохондроз. Следует подчеркнуть, что малосимптомное течение аксиального поражения приводит к запоздалой диагностике псориатического спондилита и свидетельствует о необходимости всестороннего инструментального обследования пациентов с ПсА вне зависимости от наличия боли в спине.

Известно, что при аксиальном поражении часто наблюдается тяжелый деструктивный периферический артрит [5, 6]. Было показано, что наличие рентгенологических признаков деструкции суставов является одним из факторов риска поражения осевого скелета при ПсА [20]. У большинства наших пациентов (76%) был эрозивный артрит, что согласуется с данными других исследователей [7]. А среди больных с р-дСИ статистически значимо чаще, чем у больных без р-дСИ, обнаружены множественные эрозии ( $p=0,003$ ) и околоуставные костные пролиферации ( $p=0,02$ ). Таким образом, в нашей когорте больных при наличии р-дСИ чаще наблюдались два разнонаправленных процесса – остеорезорбции

и остеопролиферации, – что весьма примечательно. Интересна выявленная у наших больных корреляция между выраженностью рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп (счет Ш-вд-Х) и наличием р-дСИ ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ).

В нашем исследовании у четверти (26%) пациентов был обнаружен остеолит. D.R. Jadon и соавт. показали [28], что в группе больных ( $n=36$ ) с мутилирующим артритом (для которого особенно характерны процессы остеолита) статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, наблюдалось поражение осевого скелета ( $p=0,03$ ) и прежде всего р-дСИ ( $p=0,01$ ).

Мы не обнаружили ассоциации остеолита с р-дСИ, но у наших больных с остеолитом суставов в 10 раз чаще встречались асимметричные синдесмофиты, которые считаются характерными для псориатического спондилита [29, 30].

По данным литературы, для аксПсА, в отличие от АС, типична асимметрия поражения в целом: асимметричный СИ [21, 30], асимметричные (и несмыкающиеся) синдесмофиты [29, 30]. Асимметричные и несмыкающиеся синдесмофиты были выявлены в нашем исследовании более чем в половине случаев – у 54 и 59% больных соответственно. Однако у наших пациентов симметричный СИ выявлялся значительно чаще, чем асимметричный (соответственно в 73,5 и 26,5% случаев), что согласуется с результатами D.R. Jadon и соавт. [7]. M. Naqoon и соавт. [21] выявили ассоциацию асимметричного СИ с HLA-B08 (в 63% случаев) и обнаружили редкое носительство HLA-B27 (в 10% случаев;  $p<0,001$ ) среди этих пациентов. В своей работе авторы показали, что при асимметричном СИ чаще наблюдаются такие характерные для ПсА признаки, как остеолит, эрозивный артрит, поражение ногтей и более тяжелый псориаз кожи [21]. В настоящем исследовании различий между группами больных с симметричным и асимметричным СИ по этим клиническим характеристикам и частоте носительства HLA-B27 не выявлено. Возможно, наши данные не совпадают с результатами M. Naqoon и соавт. [21] из-за малой численности группы пациентов с асимметричным СИ. Односторонний сакроилиит II стадии был выявлен только у 7,7% больных. Нельзя исключить, что это связано с более продвинутой стадией заболевания в нашей группе пациентов. При анализе данных канадской когорты больных ПсА J. Feld и соавт. [22] показали, что односторонний СИ II стадии за 5,5 лет в половине случаев прогрессировал до более продвинутой стадии, и эти пациенты стали соответствовать модифицированным Нью-Йоркским критериям.

Известно, что у многих больных ПсА наблюдается поражение ШОП, хотя, согласно данным литературы, его частота варьирует в широких пределах – от 25 до 70% [30]. У наших пациентов как клинические, так и рентгенологические изменения в ШОП были более выражены, чем в ПОП. Ограничение ротации шеи было выявлено у большинства пациентов – в 85% случаев; причем у 19% больных отмечалось латентное поражение ШОП, при котором постепенно, без болей, возникло ограничение ротации. Рентгенологические изменения в ШОП наблюдались в 2 раза чаще, чем в ПОП ( $p=0,01$ ). Изолированное поражение ШОП (без поражения ПОП) по данным рентгенографии было выявлено у трети пациентов.

Частота носительства HLA-B27 при аксПсА составляет 40–50%, и этот показатель сильно варьирует у разных авторов

[20, 31]. В настоящем исследовании обращает на себя внимание относительно низкая частота обнаружения HLA-B27 (только у трети пациентов) по сравнению с данными Общероссийского регистра [6], согласно которым HLA-B27 был выявлен в половине (49%) случаев. Подобные различия объясняются неоднородностью групп больных. В Общероссийском регистре критерием отбора в группу аксиального поражения являлся р-дСИ, а в настоящем исследовании р-дСИ был выявлен в 58% случаев.

Наша работа имеет определенные ограничения. Во-первых, число пациентов, включенных в исследование, сравнительно невелико. Кроме того, мы не выполняли МРТ КПС, ШОП и ПОП всем пациентам, что несколько ограничило возможности диагностики активного аксиального поражения. Между тем МРТ является перспективным методом ранней диагностики поражения позвоночника при ПсА и требует дальнейшего изучения, поскольку структурные изменения в КПС и позвоночнике могут развиваться спустя годы от начала заболевания.

Следует отметить, что настоящий анализ выполнен преимущественно на госпитальной когорте пациентов, которая не отражает популяцию больных аксПсА в целом: включены пациенты с тяжелыми формами заболевания в стадии обострения артрита и/или спондилита, имеющие боли в позвоночнике различного характера на момент включения в исследование или в прошлом. Это снижает вероятность выявления пациентов с бессимптомным течением спондилита, которые часто встречаются в амбулаторной практике.

### Заключение

В настоящем исследовании были выявлены следующие особенности аксиального поражения при ПсА: отсутствие воспалительного ритма болей в спине у трети больных; малосимптомное поражение и развитие р-дСИ без ВБС; поздний возраст дебюта болей в спине; асимметрия рент-

генологических изменений в позвоночнике; более частое поражение ШОП по сравнению с ПОП; ассоциация с тяжелым деструктивным периферическим артритом с множественными эрозиями и остеолитом; корреляция между выраженностью рентгенологических изменений в периферических суставах и наличием р-дСИ, а также между наличием остеолита в суставах и образованием асимметричных синдесмофитов, характерных для поражения позвоночника при ПсА; ассоциация между развитием р-дСИ и ограничением подвижности позвоночника по BASMI; наличие HLA-B27 только у трети пациентов. Особенно важно выделение альтернативной группы больных (18%) без СИ по данным рентгенографии и МРТ, но с поражением позвоночника, что подтверждает необходимость визуализации позвоночника у всех больных ПсА. Полученные нами результаты свидетельствуют об актуальности проблемы диагностики псориатического спондилита. Продолжение исследования на большей когорте пациентов позволит получить более полные данные, которые будут положены в основу разработки алгоритма диагностики поражения аксиального скелета при ПсА.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исследование проводилось в рамках выполнения темы № АААА-А20-120041490010-4 «Разработка методов диагностики и дистанционного мониторинга поражения осевого скелета при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557
- Fernández-Sueiro JL. The challenge and need of defining axial psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2633-2634. doi: 10.3899/jrheum.091023
- de Vlam K, Lories R, Steinfeld S, van Den Bosch F, Toukap AN, Malaise MG, et al. Is axial involvement underestimated in patients with psoriatic arthritis? Data from the BEPAS cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10). doi: 10.1002/art.39448
- Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the corona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Седунова МВ, и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):401-406. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotayeva TV, Glukhova SI, Sedunova MV, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: Data from real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):401-406 (In Russ)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowich E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-788. doi: 10.1136/ard.2008.101501
- 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
- Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, Kafka S, Karyekar CS, You Y, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: Pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open*. 2020;6(1):e001149. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001149

11. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty SD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: A post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e715-e723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3
12. Braun J, Landewé RB. No efficacy of anti-IL-23 therapy for axial spondyloarthritis in randomised controlled trials but in post-hoc analyses of psoriatic arthritis-related 'physician-reported spondylitis'? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):466-468. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221422
13. Ogdie A, Blachley T, Lakin PR, Dube B, McLean RR, Hur P, et al. Evaluation of clinical diagnosis of axial psoriatic arthritis (PsA) or elevated patient-reported spine pain in CorEvitas' PsA/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol.* 2022;49(3):281-290. doi: 10.3899/jrheum.210662
14. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, Dogru A, Bayindir O, Ozisler C, et al. Axial psoriatic arthritis: The impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3443-3448. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4
15. 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
16. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1694-1698.
17. van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8
18. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
19. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: An update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589
20. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):809-815. doi: 10.3899/jrheum.091059
21. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):270-276.
22. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Axial disease in psoriatic arthritis: The presence and progression of unilateral grade 2 sacroiliitis in a psoriatic arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(2):464-468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.007
23. Braga MV, de Oliveira SC, Vasconcelos AHC, Lopes JR, de Macedo Filho CL, Ramos LMA, et al. Prevalence of sacroiliitis and acute and structural changes on MRI in patients with psoriatic arthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):11580. doi: 10.1038/s41598-020-68456-7
24. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: Update on a longterm prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2744-2750. doi: 10.3899/jrheum.090412
25. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ, Насонов ЕЛ. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориазическом артрите (данные исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):34-40. [Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV, Nasonov EL. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-34-40
26. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1340-1346. doi: 10.1093/rheumatology/kez457
27. Yap KS, Ye JY, Li S, Gladman DD, Chandran V. Back pain in psoriatic arthritis: Defining prevalence, characteristics and performance of inflammatory back pain criteria in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1573-1577. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213334
28. Jadon DR, Shaddick G, Tillett W, Korendowych E, Robinson G, Waldron N, et al. Psoriatic arthritis mutilans: Characteristics and natural radiographic history. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1169-1176. doi: 10.3899/jrheum.150083
29. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998;57(3):135-140. doi: 10.1136/ard.57.3.135
30. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1193-1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629
31. Queiro R, Belzunegui J, González C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2002;21(1):10-13. doi: 10.1007/s100670200003

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

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

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

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

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

Сухинина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1505-7563>

Урумова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

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

# Значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии

А.С. Авдеева<sup>1</sup>, В.В. Рыбакова<sup>1</sup>, О.Г. Алексеева<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

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

**Поступила** 27.05.2022  
**Принята** 27.06.2022

**Цель исследования** – оценить значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне анти-В-клеточной терапии.

**Материал и методы.** В исследование было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА, которые были разделены на две группы: 34 пациента получали оригинальный ритуксимаб (РТМ) (группа 1); 20 пациентов – его биоаналог (группа 2). Концентрацию ММП-3 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Invitrogen (США).

**Результаты.** Уровень ММП-3 у пациентов с РА был статистически значимо выше, чем у здоровых доноров, его медиана составляла 42,9 [10,0; 110,7] и 7,8 [5,5; 11,8] нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 12 и 24 недели после первой инфузии оригинального РТМ отмечалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее 80% от исходного уровня. На фоне применения биоаналога РТМ через 12 и 24 недели наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее соответственно 46,8 и 59% от исходного уровня. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ИЛ-6 более 100,0 пг/мл и уровень ММП-3 более 78,6 нг/мл ассоциировались с сохранением воспалительной активности к 24-й неделе терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и 57% и специфичностью 62% и 61,5% соответственно.

**Заключение.** Определение уровня ММП-3 у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию имеет важное значение для более объективной оценки активности заболевания и прогнозирования эффективности лечения.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, матриксная металлопротеиназа 3, анти-В-клеточная терапия, биоаналог ритуксимаба

**Для цитирования:** Авдеева АС, Рыбакова ВВ, Алексеева ОГ, Насонов ЕЛ. Значение мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):473–480.

## THE ROLE OF MONITORING THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE 3 IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON ANTI-B-CELL THERAPY

Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>, Valeriya V. Rybakova<sup>1</sup>, Olga G. Alekseeva<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**Objective:** to evaluate the role of monitoring the level of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in patients with rheumatoid arthritis (RA) during anti-B-cell therapy.

**Material and methods.** The study included 54 patients with a reliable diagnosis of RA. Depending on the therapy, all patients were divided into two groups: 34 patients received the original RTM (group 1) and 20 patients – biosimilar (group 2) in a total dose of 1200 mg according to the standard scheme. The concentration of MMP-3 in serum was measured by enzyme immunoassay using a kit of reagents from Invitrogen (USA).

**Results.** The level of MMP-3 in patients with RA was significantly higher than in healthy donors, its median was 42.9 [10.0; 110.7] and 7.8 [5.5; 11.8] ng/ml, respectively ( $p < 0.05$ ). 12 and 24 weeks after the first infusion of the original RTM, there was a statistically significant decrease in the concentration of MMP-3, amounting to 80% of the initial level. Against the background of the use of the RTM biosimilar, after 12 and 24 weeks, a statistically significant decrease in the concentration of MMP-3 was observed, which was 46.8 and 59% of the basal level, respectively. According to the ROC analysis, it was found that the basal level of IL-6 more than 100.0 pg/ml and the level of MMP-3 more than 78.6 ng/ml were associated with the preservation of inflammatory activity by the 24th week of therapy with the RTM biosimilar with a sensitivity of 85% and 57% and a specificity of 62% and 61.5%, respectively.

**Conclusion.** Determining the level of MMP-3 in patients receiving anti-B-cell therapy is important for a more objective assessment of disease activity and predicting the effectiveness of treatment.

**Key words:** rheumatoid arthritis, matrix metalloproteinase 3, anti-B-cell therapy, rituximab biosimilar

**For citation:** Avdeeva AS, Rybakova VV, Alekseeva OG, Nasonov EL. The role of monitoring the level of matrix metalloproteinase 3 in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):473–480 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-473-480

Современные принципы ведения больных ревматоидным артритом (РА) основаны на использовании ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в дебюте болезни (кон-

цепция «окна возможностей»), а также на применении различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [1, 2]. В ряде работ проде-

монстрировано, что краткосрочный и долгосрочный прогнозы РА гораздо более благоприятны при достижении ремиссии на ранних стадиях болезни [3, 4].

Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз заболевания у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами РА, а с другой – привело к значительному удорожанию лечения [5]. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, являются приоритетными задачами здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным в связи с окончанием срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП [6].

Большое количество клинических исследований [7–13] посвящено сравнению эффективности различных стратегий терапии РА (с использованием монотерапии БПВП и ГИБП или их комбинации), однако проблема персонализированного выбора оптимальной схемы лечения РА по-прежнему остается актуальной. У разных пациентов эффективность лекарственных препаратов широко варьирует. Это может быть связано с особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики, а также с такими параметрами, как пол, возраст, индекс массы тела, курение, сопутствующая терапия. Кроме того, необходимо учитывать существенную гетерогенность РА и наличие ряда подтипов заболевания на молекулярном уровне, ассоциированных с различными генетическими и иммунологическими нарушениями [8, 14]. Хотя все эти параметры могут влиять на эффективность терапии, инструментов, которые можно использовать в повседневной практике для прогнозирования эффективности того или иного лекарственного препарата, крайне мало. Поэтому по-прежнему актуальной остается проблема поиска биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный выбор схемы лечения в каждом конкретном случае.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В зависимости от субстратной специфичности, первичной структуры,

а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на пять основных групп: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), обеспечивающие деградацию коллагена I, II и III типов; стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), отвечающие за протеолиз неколлагеновых белков (фибронектин, эластин); желатиназы (ММП-2, ММП-9), вызывающие распад коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны; ММП мембранного типа (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25); ММП разных типов (ММП-7, ММП-11, ММП-12, ММП-20) [15–18]. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), стромелизины (ММП-3) и желатиназы (ММП-9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП-3. Уровень ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита [19, 20]. Повышенный уровень ММП-3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА [21]. В ряде работ продемонстрированы корреляционная взаимосвязь уровня ММП-3 в сыворотке крови с индексом Ларсена [22] и рентгенологической стадией болезни [23], а также более высокий уровень данного биомаркера в группе больных с наличием эрозивного поражения суставов по данным магнитно-резонансной томографии [24]. Определение уровня ММП-3 может быть полезно для мониторинга эффективности терапии БПВП и ГИБП.

**Целью** данной работы стала оценка значения мониторинга уровня матриксной металлопротеиназы 3 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии.

### Материал и методы

Обследованы 54 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ

Показатели	Группа 1 – оригинальный РТМ (n=34)	Группа 2 – биоаналог (n=20)
Пол: мужчины/женщины, n (%)	3 (8,9)/31 (91,1)	2 (10)/18 (90)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	49 [42; 64]	61,5 [54,0; 66,5]
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	66 [36; 132]	39,5 [20,0; 84,0]
Предшествующая терапия, n (%):		
– метотрексат	19 (55,9)	20 (100)
– другие БПВП	10 (29,4)	–
– отсутствие терапии БПВП	5 (14,7)	–
Рентгенологическая стадия, n (%):		
– I стадия	1 (2,9)	2 (10)
– II стадия	15 (44,1)	13 (65)
– III стадия	10 (29,4)	4 (20)
– IV стадия	8 (23,5)	1 (5)

Показатели	Группа 1 – оригинальный РТМ (n=34)	Группа 2 – биоаналог (n=20)
Функциональный класс, n (%):		
– I класс	1 (2,9)	4 (20)
– II класс	29 (85,3)	11 (55)
– III класс	4 (11,8)	5 (25)
– IV класс	3 (8,8)	0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,5; 6,8]	5,6 [4,9; 6,8]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,5; 2,4]	1,7 [1,2; 2,3]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [37; 62]	45,0 [19,5; 80,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,5 [13,8; 46,2]	12,3 [8,9; 42,5]
IgM РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	166,7 [47,6; 519,8]	197,0 [83,2; 492,5]
РФ+, n (%)	26 (78,8)	18 (90)
РФ–, n (%)	7 (21,2)	2 (10)
АЦЦП (ЕД/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	100 [37,9; 100]	161,8 [98,3; 300,0]
АЦЦП+, n (%)	28 (82,3)	20 (100)

**Примечание:** РТМ – ритуксимаб; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на две группы: в группу 1 включены 34 пациента, получавших оригинальный РТМ (35% – по 500 мг, 65 % – по 1000 мг внутривенно с интервалом 2 недели); в группу 2 – 20 больных, которым был назначен биоаналог РТМ (Ацеллбия) в суммарной дозе 1200 мг по стандартной схеме. Как видно из таблицы 1, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) класса IgM и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. Пациенты группы 1 до начала терапии РТМ получали ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) ( $n=13$ ) и абатацепт ( $n=1$ ) без достаточного терапевтического эффекта; больные группы 2 до назначения Ацеллбии не получали ГИБП.

Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, после 12 и 24 недель лечения РТМ. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28).

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма  $\leq 30$  мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял  $\leq 5,0$  мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя, за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Уровень ММП-3 в сыворотке крови измеряли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Invitrogen (США).

Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы составляла 28,8 нг/мл. При исследовании сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы не превышала 19,4 нг/мл ( $n=30$ ). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови, включая интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксин, фактор роста фибробластов (ФРФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ), интерферон (ИФН)  $\gamma$ , ИФН- $\gamma$  индуцируемый белок (IP-10, interferon  $\gamma$  induced protein), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), макрофагальные белки воспаления (MIP, macrophage inflammatory protein) 1 $\alpha$  и 1 $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста (ТФР), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES, Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted), ФНО- $\alpha$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ-1 $\beta$  – 10,2; ИЛ-1Ра – 1287,4; ИЛ-2 – 153,6; ИЛ-4 – 10,9; ИЛ-5 – 10,6; ИЛ-6 – 39,6; ИЛ-7 – 287,7; ИЛ-8 – 50,2; ИЛ-9 – 307,5; ИЛ-10 – 554,6; ИЛ-12 – 53,6; ИЛ-13 – 110,4; ИЛ-15 – 66,8; ИЛ-17 – 471,3; эотаксин – 1616; ФРФ – 71,8; ГКСФ – 52,5; ГМКСФ – 261,1; ИФН- $\gamma$  – 4298,7; IP-10 – 20219,7; MCP-1 – 280,1; MIP-1 $\alpha$  – 42,7; MIP-1 $\beta$  – 165,9; ФНО- $\alpha$  – 145,9; СЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при  $-700^\circ\text{C}$ .

Ультразвуковое исследование (УЗИ) кистей и стоп семи суставных зон (запястье, 2–3-й пястно-фаланговые суставы, 2–3-й проксимальные межфаланговые суставы, 2-й и 5-й плюснефаланговые суставы) клинически доминирующей стороны проводилось на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультичастотного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой энергетического доплера (ЭД), параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (частота повторения импульсов (PFR,

pulse repetition frequency) – 300–600 Гц; низкий фильтр; динамический диапазон – 20–40 дБ). Признаками синовиита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным серой шкалы (СШ; В-режим) и гиперваскуляризация синовиита в режиме ЭД, согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials). В режиме СШ и ЭД регистрация синовиита осуществлялась на основании полуколичественной оценки толщины синовиита и ее гиперваскуляризации, которая также выражалась в баллах от 0 до 3.

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 (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 32 от 20.12.2018). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Результаты

До начала терапии РТМ медианы индексов DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index) составляли соответственно 5,9 [5,4; 6,8], 33,1 [23,8; 44,6] и 29,6 [22,2; 38,3]. К 24-й неделе терапии РТМ хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR регистрировался у 33 (97%) пациентов в группе 1 и у 17 (85%) – в группе 2; ремиссия по DAS28 ( $< 2,6$ ) была достигнута у 8 (23,5%) и 4 (20%), по SDAI ( $\leq 3,3$ ) – у 5 (14,7%) и 2 (10%), по CDAI ( $\leq 2,8$ ) – у 6 (17,6%) и 1 (5%) пациентов соответственно.

Уровень ММП-3 в группе пациентов с РА был статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 42,9 [10,0; 110,7] и 7,8 [5,5; 11,8] нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Повышенный уровень ММП-3 регистрировался у 64,4% больных. В группе пациентов с РА была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь базального уровня ММП-3 с показателями активности заболевания, включая DAS28 ( $r=0,4$ ;  $p < 0,05$ ), SDAI ( $r=0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и СРБ ( $r=0,46$ ;  $p < 0,05$ ), а также с уровнями ИЛ-6 ( $r=0,68$ ;  $p < 0,05$ ), ИЛ-8 ( $r=0,46$ ;  $p < 0,05$ ) и СЭФР ( $r=0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии оригинальным РТМ и его биоаналогом представлена в таблицах 2 и 3.

Через 12 и 24 недели после первой инфузии оригинального РТМ отмечалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее 80% от исходного уровня (табл. 2). Динамика уровня ММП-3 также анализировалась в зависимости от ответа по критериям EULAR и достижения ремиссии по SDAI к 24-й неделе терапии РТМ. Как видно из таблицы 2, статистически значимых различий по уровню ММП-3 между группами больных с хорошим и удовлетворительным эффектом к 24-й неделе лечения не отмечалось ( $p > 0,05$ ). У больных с ремиссией или низкой активностью по SDAI к 24-

**Таблица 2.** Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии оригинальным РТМ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Уровень ММП-3, нг/мл
Группа в целом (n=23)	
– исходно	25,0 [0,5; 70,0]
– через 12 недель	5,0 [0,5; 45,0]*
– через 24 недели	5,0 [0,5; 40,0]*
Хороший эффект (n=12)	
– исходно	27,5 [5,3; 72,5]
– через 12 недель	7,5 [0,5; 57,5]
– через 24 недели	25,0 [0,5; 55,0]
Умеренный эффект (n=10) / нет эффекта (n=1)	
– исходно	25,0 [0,5; 60,0]
– через 12 недель	0,5 [0,5; 35,0]
– через 24 недели	0,5 [0,5; 35,0]

**Примечание:** ММП-3 – матриксная металлопротеиназа 3; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

**Таблица 3.** Динамика уровня ММП-3 на фоне терапии биоаналогом РТМ, Me [25-й; 75-й перцентили]

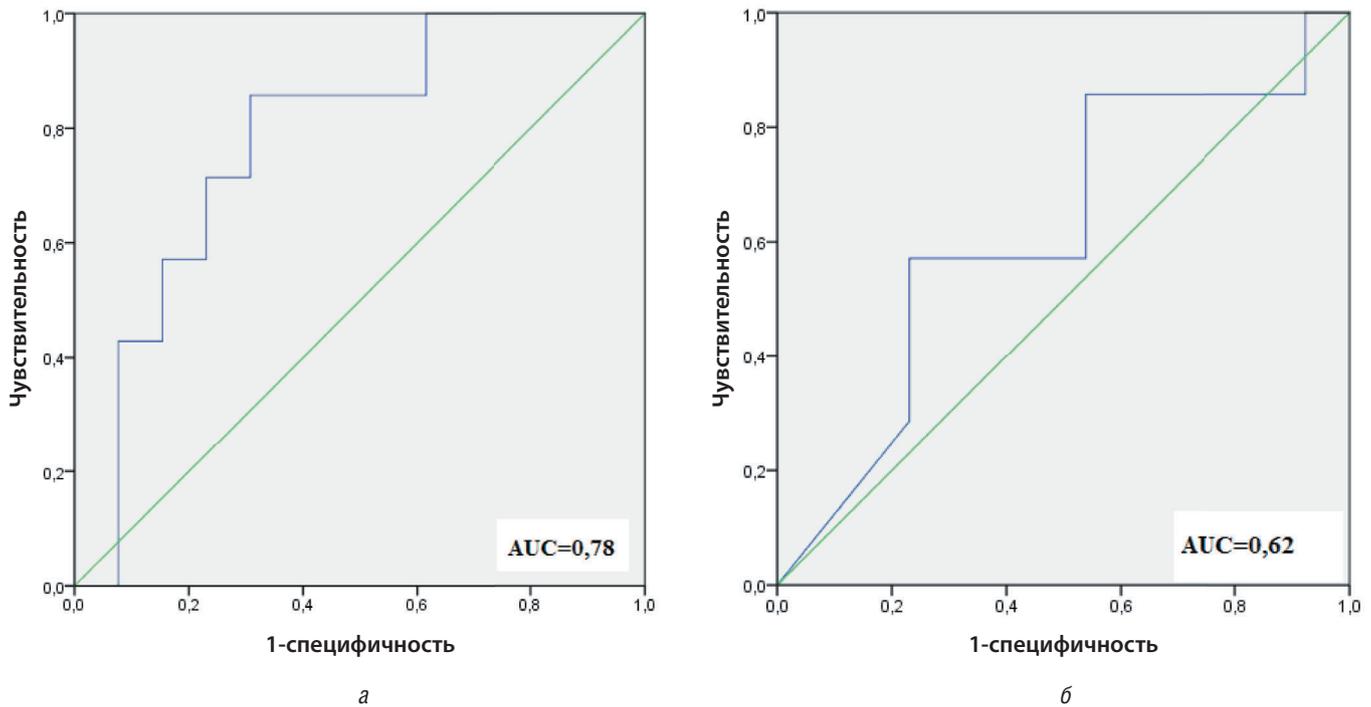
Показатели	Уровень ММП-3, нг/мл
Группа в целом (n=20)	
– исходно	78,6 [31,2; 194,0]
– через 12 недель	41,8 [16,6; 77,3]*
– через 24 недели	32,2 [18,6; 116,8]*
Хороший ответ (n=5)	
– исходно	72,9 [42,9; 75,9]
– через 12 недель	20,9 [19,7; 59,5]*
– через 24 недели	87,9 [26,9; 115,8]
Удовлетворительный ответ/ нет ответа (n=15)	
– исходно	138,8 [30,4; 200,0]
– через 12 недель	45,6 [16,6; 77,3]*
– через 24 недели	35,7 [21,3; 135,8]*

**Примечание:** ММП-3 – матриксная металлопротеиназа 3; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

неделе (n=16) отмечалась тенденция к более низкому содержанию ММП-3 в сыворотке крови (0,5 [0,5; 32,5] нг/мл) по сравнению с пациентами с умеренной или высокой активностью (35,0 [0,5; 40,0] нг/мл;  $p > 0,05$ ).

После первой инфузии биоаналога РТМ через 12 и 24 недели также отмечалось статистически значимое снижение концентрации ММП-3, составлявшее соответственно 46,8 и 59% от исходного уровня (табл. 3). Через 24 недели статистически значимых различий по уровню ММП-3 между группами больных с хорошим и удовлетворительным эффектом не отмечалось (табл. 3;  $p > 0,05$ ). Концентрация ММП-3 не различалась также в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии ( $p > 0,05$ ).

В группе биоаналога РТМ анализировалась взаимосвязь уровня ММП-3 и воспалительных изменений суставов по данным УЗИ. До начала терапии активный синовит с помощью ЭД выявлялся у 13 (65%), а в режиме



**Рис. 1.** ROC-кривая, отражающая информативность определения базальных уровней ИЛ-6 (а) и ММП-3 (б) для прогнозирования сохранения воспалительной активности через 24 недели после начала терапии биоаналогом РТМ: AUC – площадь под кривой (area under curve)

СШ – у 20 (100%) больных. На фоне терапии биоаналогом РТМ наблюдалось существенное уменьшение воспалительных изменений в суставах, и к 24-й неделе после начала лечения активное воспаление по данным ЭД сохранялось у 7 (35%) больных.

В зависимости от наличия активного воспаления по данным ЭД до начала терапии все пациенты были разделены на две группы, в которых оценивались уровни лабораторных показателей воспалительной активности. У пациентов с воспалением по данным ЭД ( $n=13$ ) до начала терапии отмечались статистически значимо более высокие значения DAS28 (6,6 [5,6; 6,9]), СРБ (39,5 [10,2; 48,7] мг/л) и СОЭ (70,0 [40,0; 95,0] мм/ч) по сравнению с группой пациентов, не имеющих признаков воспаления (5,2 [4,3; 5,4], 8,6 [1,9; 10,0] мг/л и 17,0 [8,0; 30,0] мм/ч соответственно;  $p<0,05$ ). Статистически значимых различий показателей цитокинового профиля не выявлено. У пациентов с активным воспалением уровни ИЛ-6 и ММП-3 (111,6 [95,1; 476,9] пг/мл и 154,3 [72,9; 200] нг/мл) были несколько выше, чем при отсутствии воспалительных изменений (80,2 [18,6; 104,1] пг/мл и 42,9 [25,1; 81,4] нг/мл соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,06$ ).

Для определения роли лабораторных биомаркеров в прогнозировании сохранения активного воспаления на фоне анти-В-клеточной терапии был оценен исходный уровень лабораторных показателей в зависимости от изменений, выявленных при УЗИ через 24 недели после начала лечения. Среди пациентов с сохраняющимся по данным ЭД воспалением отмечались исходно более высокая концентрация ИЛ-6 (286,4 [106,8; 590,7] пг/мл) и тенденция к более высокому уровню ММП-3 (154,3 [56,1; 200,0] нг/мл) по сравнению с больными, не имевшими через 24 недели признаков воспаления (95,1 [31,5; 108,5] пг/мл ( $p<0,05$ ) и 75,9 [26,7; 123,4] нг/мл ( $p=0,06$ ) соответственно).

По данным ROC-анализа было установлено, что исходные уровни ИЛ-6 более 100,0 пг/мл и ММП-3 более 78,6 нг/мл ассоциировались с сохранением воспалительной активности по данным ЭД через 24 недели после начала терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и 57% и специфичностью 62% и 61,5% соответственно (площадь под кривой (AUC, area under curve) – 0,78; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,57–0,99 и AUC=0,62; 95% ДИ: 0,35–0,88 соответственно) (рис. 1).

### Обсуждение

В последние годы широко обсуждается роль лабораторных показателей метаболизма костной и хрящевой ткани в качестве потенциальных биомаркеров для оценки активности патологического процесса, выраженности деструктивного поражения суставов и прогнозирования эффективности терапии ГИБП при РА [25, 26]. Сывороточный уровень ММП-3 может являться полезным маркером активности заболевания. На животных моделях было убедительно продемонстрировано резкое увеличение содержания ММП-3 в воспаленных суставах, которое статистически значимо коррелировало с выраженностью клинических проявлений заболевания. При оценке влияния БПВП и ГИБП на уровень ММП-3 *in vivo* на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей было установлено, что раннее назначение дексаметазона, а также комбинированной терапии метотрексатом (МТ) и этанерцептом (ЭТЦ) приводит к максимальному снижению концентрации ММП-3 в воспаленном суставе. Назначение монотерапии МТ и ЭТЦ также оказывает положительное влияние на содержание ММП-3 по сравнению с плацебо [27].

В нашей работе содержание ММП-3 в сыворотке крови положительно коррелировало с индексами активности

DAS28, SDAI, уровнем СРБ, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Сходные данные были получены M.D. Posthumus и соавт. [28], которые проанализировали уровень ММП-3, острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) и рентгенологическую стадию у 33 пациентов с ранним РА на протяжении 3 лет, отметив прямую корреляционную взаимосвязь этих показателей при динамическом изучении, а также их связь с величиной DAS28 в период между 6-м и 30-м месяцами наблюдения. Однако авторы не выявили корреляции уровня ММП-3 с количеством болезненных суставов и индексом Ричи.

M.Green и соавт. [22] также продемонстрировали взаимосвязь базальных значений ММП-3 и ММП-1 с уровнем СРБ ( $r=0,42$  и  $r=0,49$  соответственно;  $p<0,001$ ). При этом в группе пациентов с базальным уровнем СРБ  $>10$  мг/дл отмечалась наиболее высокая концентрация ММП-1. Сходные данные были получены A. So и соавт. [29] при наблюдении за 53 пациентами с РА. Авторы установили положительную корреляцию уровня ММП-3 с СРБ ( $r=0,43$ ;  $p=0,008$ ) и СОЭ ( $r=0,48$ ;  $p=0,0006$ ). M.M. Ally и соавт. [30] продемонстрировали корреляционную взаимосвязь уровня ММП-3 с SDAI ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), уровнем СРБ ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), сывороточного амилоидного белка А ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ) и ИЛ-6 ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ )), ИФН- $\gamma$  ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ), СЭФР ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) и ИЛ-12 ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ) в группе пациентов с ранним РА ( $n=128$ ).

Оценка уровня ММП-3 имеет большое значение для мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения РА. Содержание ММП-3 в сыворотке крови в нашей работе снижалось уже после 12 недель лечения. Сходные данные были получены рядом исследователей. M.D. Posthumus и соавт. [28] выявили статистически значимое снижение уровня ММП-3 в группе пациентов с ранним РА ( $n=82$ ) и хорошим эффектом терапии сульфасалазином или комбинированной терапии сульфасалазином и МТ. P. Garnero и соавт. [31] оценивали динамику широкого спектра лабораторных маркеров костной и хрящевой деструкции у 416 больных РА, 277 из которых получали МТ в сочетании с тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 4 или 8 мг/кг и 139 – МТ в сочетании с плацебо. Авторы выявили дозозависимое уменьшение концентрации ММП-3 с 4-й до 24-й недели терапии в группах, получавших 4 и 8 мг ТЦЗ ( $p<0,01$ ). I. Yokoe и соавт. [32] также обнаружили снижение уровня ММП-3 после 12 недель терапии ТЦЗ и инфликсимабом (ИНФ) на 62,12 и 31,02% соответственно. Сходные данные о снижении уровня ММП-3 на фоне терапии ИНФ и голимумабом были получены S. Visvanathan и соавт. (исследование ASPIRE), а также M.K. Doyle и соавт. [33, 34].

Оценка уровня ММП-3 может быть полезна для мониторинга эффективности терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Y. Urata и соавт. [35] для оценки активности заболевания и необходимости смены терапии использовали различные параметры: число болезненных и припухших суставов, уровень СРБ и оценку активности заболевания врачом (1-я группа), достижение ремиссии по DAS28 (2-я группа), нормализацию уровня ММП-3 в сыворотке крови (3-я группа), а также одновременное достижение ремиссии по DAS28 и нормализацию уровня ММП-3 (4-я группа). Было показано, что среди пациентов 4-й группы статистически значимо

чаще развивалась ремиссия заболевания по DAS28 – у 56% ( $p<0,01$  по сравнению с 1-й (21%) и 3-й (13%) группами), по SDAI – у 46% ( $p<0,05$  по сравнению с 1-й (15%), 2-й (32%) и 3-й (13%) группами), а также сочетание клинической ремиссии с отсутствием рентгенологического прогрессирования и нормализацией функционального статуса – у 34% ( $p<0,05$  по сравнению с 1-й (6%), 2-й (15%) и 3-й (7%) группами). Таким образом, использование суммарных индексов в комплексе с уровнем ММП-3 позволяло более точно оценить активность заболевания и эффективность терапии РА.

В настоящее время в клиническую практику все шире внедряются методы инструментальной диагностики. УЗИ можно использовать как инструмент для оценки воспаления суставов, в том числе и субклинического, а также для мониторинга активности заболевания на фоне терапии [36, 37]. Нами была проанализирована взаимосвязь между показателями воспалительной активности по данным УЗИ и уровнем иммунологических маркеров. Среди пациентов с воспалением, выявлявшимся при использовании ЭД, отмечались статистически значимо более высокая активность заболевания по DAS28, более высокие уровни СРБ и СОЭ, а также тенденция к повышенному уровню ИЛ-6 и ММП-3. Для прогнозирования сохраняющейся воспалительной активности по данным ЭД наиболее перспективными маркерами можно считать ИЛ-6 и ММП-3. Содержание ИЛ-6 более 100,0 пг/мл и уровень ММП-3 более 78,6 нг/мл ассоциировались с сохранением воспалительной активности по данным ЭД к 24-й неделе терапии биоаналогом РТМ с чувствительностью 85% и 57% и специфичностью 62% и 61,5% соответственно (AUC=0,78, 95% ДИ: 0,57–0,99; AUC=0,62, 95% ДИ: 0,35–0,88 соответственно). Другие анализируемые показатели имели худшие параметры чувствительности и специфичности.

Сходные данные были получены L. Zhou и соавт. [38], которые выявили позитивную корреляционную взаимосвязь между уровнем ММП-3 и воспалительными изменениями суставов по данным УЗИ, а также более выраженные воспалительные изменения в суставах в группе пациентов с повышенным уровнем ММП-3 в сыворотке крови. Учитывая, что уровень ММП-3 в сыворотке крови непосредственно отражает степень активности синовита, оценка данного показателя представляется крайне актуальной и перспективной.

Таким образом, определение уровня ММП-3 у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию имеет большое значение для более объективной оценки активности заболевания и прогнозирования эффективности лечения.

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС;2013. [Nasonov EL (ed.). Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS;2013 (In Russ.)].
2. 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
3. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Järvenpää S, Hannonen P, et al.; FIN-RACo Trial Group. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: The 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R122. doi: 10.1186/ar3060
4. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markkuse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a early intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):347-356. doi: 10.1002/art.10083
5. Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, et al.; German Collaborative Arthritis Centres. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):738-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
6. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):628-640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):628-640 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
7. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: First results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):72-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
8. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1331-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
9. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: The EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1027-1036. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882
10. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865-2872. doi: 10.1002/art.30494
11. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: Clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1292-1295. doi: 10.1136/ard.2010.142729
12. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432-3443. doi: 10.1002/art.20568
13. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37. doi: 10.1002/art.21519
14. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;344:907-916. doi: 10.1038/nature01661
15. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 2006;11:529-543. doi: 10.2741/1817
16. Ducreux J, Durez P, Galant C, Nzeusseu Toukap A, Van den Eynde B, Houssiau FA, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(1):15-23. doi: 10.1002/art.38202
17. Murphy G, Knäuper V, Atkinson S, Butler G, English W, Hutton M, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):S39-S49. doi: 10.1186/ar572
18. Ribbens C, Andre B, Kaye O, Kaiser MJ, Bonnet V, Jaspard JM, et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase-3 levels are increased in inflammatory arthritides whether erosive or not. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1357-1365. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1357
19. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, Shiomi T, Kimura T, Obata K, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(4):563-570. doi: 10.5858/2007-131-563-SLOMMS
20. Syversen SW, Haavardsholm EA, Bøyese P, Goll GL, Okkenhaug C, Gaarder PI, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: Longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):845-850. doi: 10.1136/ard.2009.122325
21. Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ, Смирнов АВ, Черкасова МВ, и др. Взаимосвязь уровня матричной металлопротеиназы-3 и деструктивных изменений суставов при раннем и развернутом ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):13-18. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Karateev DE, Panasyuk EY, Smirnov AV, Cherkasova MV, et al. Relationship between matrix metalloproteinase-3 levels and articular destructive changes in early and extended rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(5):13-18 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688513-18
22. Green MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):83-88. doi: 10.1093/rheumatology/keg037
23. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi A, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):852-858. doi: 10.1002/1529-0131(200004)43:4<852::AID-ANR16>3.0.CO;2-7
24. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1126-1129. doi: 10.3899/jrheum.080926
25. Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Роль матричной металлопротеиназы 3 в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):38-43. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Karateev DE, Luchikhina EL, Cherkasova MV, Nasonov EL. Role of matrix metalloproteinase 3 in predicting the efficiency of therapy for early rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):38-43 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-38-43
26. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА, Черкасова МВ, Панасюк ЕЮ, Насонов ЕЛ. Взаимосвязь клинической

- эффективности терапии тоцилизумабом с уровнем матричной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2013;85(5):24-29. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Cherkasova MV, Panasiuk EI, Nasonov EL. Relationship of the clinical efficiency of tocilizumab therapy to the serum level of matrix metalloproteinase-3 in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(5):24-29 (In Russ.)].
27. Tarner IH, Werner F, Schimmelfennig C, Deten A, Oelkrug C, Müller-Ladner U, et al. SAT0039 *In vivo* fluorescence-imaging of matrix metalloproteinase activity and response to therapy in an animal model of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):484.
  28. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2761-2768.
  29. So A, Chamot AM, Péclat V, Gerster JC. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: Correlation with systemic inflammation but not with erosive status. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(5):407-410. doi: 10.1093/rheumatology/38.5.407
  30. Ally MM, Hodgkinson B, Meyer PW, Musenge E, Tikly M, Anderson R. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:183653. doi: 10.1155/2013/183653
  31. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43. doi: 10.1002/art.25053
  32. Yokoe I, Nishio S, Sato H, Kobayashi H. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):710-714. doi: 10.1007/s10165-011-0474-z
  33. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Lovell DJ, Martini A, Petty R, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: Analyses from a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:24. doi: 10.1186/1546-0096-8-24
  34. Doyle MK, Rahman MU, Frederick B, Birbara CA, de Vries D, Toedter G, et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Results of a phase 1, randomized, open-label trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1214-1219. doi: 10.1093/rheumatology/kes381
  35. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Nakamura Y, Motomura S. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):534-540. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200108
  36. Алексеева О.Г. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):82-92. [Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: Pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):82-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-82-92
  37. Осипянец Р.А., Каратеев Д.Е., Панасюк Е.Ю., Лукина Г.В., Смирнов А.В., Глухова С.И., и др. Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):132-137. [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, Lukina GV, Smirnov AV, Glukhova SI, et al. Evaluation of the structural changes of the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis progression according to ultrasound data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):132-137 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639
  38. Zhou L, Wang G, Liu X, Song J, Chen L, Xu H. Matrix metalloproteinase-3 and the 7-joint ultrasound score in the assessment of disease activity and therapeutic efficacy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1):250. doi: 10.1186/s13075-017-1449-z

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

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

**Алексеева О.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

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

# Частота инфицированности *Helicobacter pylori* больных ревматоидным артритом и взрослых жителей города Тулы

А.О. Плахова<sup>1</sup>, В.Н. Сороцкая<sup>1</sup>, Р.М. Балабанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

300012, Российская Федерация, Тула, проспект Ленина, 92

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>Tula State University 300012, Russian Federation, Tula, Lenina avenue, 92

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

**Контакты:** Плахова Анжела Октаевна, [Angela.Alieva.89@mail.ru](mailto:Angela.Alieva.89@mail.ru)  
**Contacts:** Anzhela Plakhova, [Angela.Alieva.89@mail.ru](mailto:Angela.Alieva.89@mail.ru)

**Поступила** 21.04.2022  
**Принята** 27.06.2022

<sup>1</sup>В настоящее время продолжает пополняться список микроорганизмов, имеющих возможную связь с развитием ревматоидного артрита (РА). Активно изучается роль не только традиционных патогенов, но и представителей условно-патогенной микрофлоры. Ряд отечественных и зарубежных работ демонстрируют высокую степень инфицированности *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) больных ревматическими заболеваниями (РЗ) и в том числе РА. **Цель** работы – выявить частоту обнаружения *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом и у взрослых жителей города Тулы без ревматических заболеваний.

**Материал и методы.** В исследование включены 3288 жителей г. Тулы, не имеющих РЗ, и 119 пациентов с РА. Для выявления инфекции у пациентов без РЗ использовались дыхательный аммиачный тест, серологический метод и выполнявшаяся по общепринятой методике фиброэзофагогастроуденоскопия (ФЭГДС) с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка и последующей верификацией *H. pylori* с помощью тест-системы Хелпил-тест (ООО «АМА», Россия). Все больные РА обследовались с помощью ФЭГДС.

**Результаты.** При обследовании жителей г. Тулы без РЗ ( $n=3288$ ) наибольший процент инфицированных (78,8%) выявлен с помощью экспресс-диагностики уреазной активности биоптата. Частота выявления инфекции с помощью дыхательного аммиачного теста и серологического метода оказалась ниже и составила 51,1 и 49,3% соответственно. Всего *H. pylori* выявлена у 1692 (51,46%) пациентов без РЗ. Она также обнаружена у 81,5% больных РА. Часто выявлялись признаки поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): поверхностный и субатрофический гастрит, единичные эрозии.

**Выводы.** 1. В настоящем исследовании установлено, что инфицированность *H. pylori* у больных РА находится на достаточно высоком уровне, статистически значимо не отличаясь от таковой у пациентов без РЗ по данным экспресс-диагностики уреазной активности биоптата (81,5 и 78,8% соответственно). 2. Среди больных РА отмечено увеличение частоты инфицированности с возрастом ( $p<0,05$ ). 3. Частота выявления эрозивно-язвенного поражения ЖКТ у инфицированных *H. pylori* больных РА была статистически значимо выше, чем у неинфицированных (соответственно 42,2 и 13,6%;  $p=0,03$ ).

**Ключевые слова:** население г. Тулы, ревматоидный артрит, инфекция *Helicobacter pylori*

**Для цитирования:** Плахова АО, Сороцкая ВН, Балабанова РМ. Частота инфицированности *Helicobacter pylori* больных ревматоидным артритом и взрослых жителей города Тулы. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):481–486.

## THE FREQUENCY OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ADULT RESIDENTS OF THE CITY OF TULA

Anzhela O. Plakhova<sup>1</sup>, Valentina N. Sorotskaya<sup>1</sup>, Rimma M. Balabanova<sup>2</sup>

Currently, the list of microorganisms that have a possible connection with the development of rheumatoid arthritis continues to be updated. The role of not only traditional pathogens, but also representatives of conditionally pathogenic microflora is being actively studied. A number of domestic and foreign works demonstrate a high degree of *Helicobacter pylori* infection in patients with rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis.

**The aim** of the present study is to identify the frequency of detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with rheumatoid arthritis and in adult residents of the city of Tula.

**Material and methods.** The study included 3288 residents of Tula who do not have rheumatic diseases, and 119 patients with rheumatoid arthritis. To detect the infection, FEGDS was performed according to the generally accepted method with the taking of biopsies of the mucous membrane of the antrum and the stomach body, followed by verification of *Helicobacter pylori* using the Helpil-test test system.

**Results.** According to the results of the data on the infection rate of residents of Tula without rheumatic diseases ( $n=3288$ ), the largest percentage of infected (78.8%) was detected by an invasive method – express diagnosis of urease activity of the biopsy. The detection rate using a respiratory ammonia test and serological method was lower and amounted to 51.1 and 49.3%, respectively. In total, *H. pylori* was detected in 1692 people, which was 51.46%. Among patients with rheumatoid arthritis, *Helicobacter pylori* infection was 81.5%. Signs of damage to the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract were often detected: superficial and subatrophic gastritis, single erosions.

**Conclusions.** 1. Based on the study, it was found that the infection rate of *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis is at a fairly high level, not significantly different from that in residents without rheumatic diseases, when examined by an invasive method – express diagnosis of urease activity of the biopsy (81.5% and 78.8%, respectively). 2. Among patients with rheumatoid arthritis, there was a tendency to increase the frequency of infection with age and peak values in older age groups ( $r=0.37$ ;  $p<0.05$ ). 3. The frequency of detection of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract in infected and uninfected *Helicobacter pylori* patients with rheumatoid arthritis significantly differed (42.2 and 13.6%) ( $p=0.03$ ).

**Key words:** Tula population, rheumatoid arthritis, *Helicobacter pylori* infection

**For citation:** Plakhova AO, Sorotskaya VN, Balabanova RM. The frequency of *Helicobacter pylori* infection in patients with rheumatoid arthritis and adult residents of the city of Tula. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):481–486 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-481-486

В настоящее время считается, что развитие ревматоидного артрита (РА) обусловлено совокупностью генетических и множественных внешнесредовых факторов, среди которых особое место отводится инфекции [1]. Продолжается активное изучение возможности участия инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний [2]. По некоторым данным, бактериальные агенты способны приводить не только к местным, но и к системным нарушениям иммунного ответа, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов. Не исключено, что инфекционные агенты могут не только играть роль триггеров аутоиммунных нарушений, но и поддерживать хроническое воспаление, способствуя генерализации патологического процесса, оказывая негативное воздействие на тяжесть течения РА и эффект проводимой терапии [3].

В настоящее время продолжает пополняться список микроорганизмов, имеющих возможную связь с развитием РА, активно изучается роль не только традиционных патогенов, но и представителей условно-патогенной микрофлоры.

Большой интерес вызывает, в частности, роль бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в качестве возможного отягощающего фактора при РА. Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляется не менее чем у 13–62% больных РА [4]. При этом поражение гастродуоденальной зоны обусловлено не только системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и воздействием лекарственных средств, но и обсемененностью слизистой оболочки *H. pylori*.

Эта бактерия широко распространена во всем мире. По данным большого количества исследований, она не только является основным этиологическим фактором гастрита, язвенной болезни и рака желудка, но и может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний [5]. Продолжается изучение новых факторов вирулентности и патогенности *H. pylori*, которые способствуют длительной, возможно, пожизненной персистенции бактерии в организме хозяина.

Ряд зарубежных работ демонстрирует высокую степень инфицированности *H. pylori* больных ревматическими заболеваниями (РЗ) [6–9]. В отечественной медицинской периодике работы по распространенности *H. pylori* среди населения и у больных РЗ единичны, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель** исследования – определить частоту выявления *H. pylori* у больных ревматоидным артритом и у взрослых жителей города Тулы, не имеющих ревматических заболеваний.

### Материал и методы исследования

Настоящее исследование включало три последовательных этапа:

1. Ретроспективный анализ распространенности *H. pylori* среди жителей города Тулы, не имеющих РЗ.
2. Проспективное исследование частоты выявления *H. pylori* у больных РА.
3. Оценка влияния инфекции *H. pylori* на состояние слизистой оболочки ЖКТ у больных РА.

В ретроспективный анализ вошли 3288 пациентов, ранее обследованных на наличие инфекции *H. pylori*. Среди них было 1750 (53,2%) женщин и 1538 (46,8%) мужчин. Средний возраст больных – 42,5±15,2 года, женщин – 43,7±15,5 года, мужчин – 41,2±14,5 года.

Все пациенты были разделены на возрастные группы, согласно классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): 18–44 года – молодой возраст; 45–59 лет – средний возраст; 60–74 года – пожилой возраст; 75–90 лет – старческий возраст.

Сбор общего анамнеза выполняли с использованием истории болезни и другой медицинской документации.

В ретроспективном фрагменте для выявления *H. pylori* использовались следующие методы:

– дыхательный аммиачный экспресс-тест (тест-система Хелик с индикаторной трубкой (ООО «АМА», Россия);  $n=949$ );

– серологическая диагностика – количественное определение IgG-антител к *H. pylori* в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Euroimmun, Германия) ( $n=2155$ );

– экспресс-диагностика *H. pylori* по уреазной активности биоптата (тест-система Хелпил (ООО «АМА», Россия);  $n=184$ ).

В проспективное клиническое исследование вошли 119 больных РА (81,5% женщин, 18,5% мужчин). Средний возраст пациентов составил 42,9±10,7 года; средняя продолжительность болезни – 8,3±3,2 года. Чаще выявлялись III ( $n=44$ ) и IV ( $n=65$ ) рентгенологические стадии; среднее значение индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) – 4,9±1,0 (табл. 1).

**Таблица 1.** Характеристика больных ревматоидным артритом ( $n=119$ )

Параметры	Значение
Пол, $n$ (%)	
– женский	97 (81,5)
– мужской	22 (18,5)
Возраст (лет), $M\pm SD$	42,9±10,7
Длительность болезни (лет), $M\pm SD$	8,3±3,2
DAS28, $M\pm SD$	4,9±1,0
DAS28<2,6, $n$ (%)	0
2,6<DAS28<3,2, $n$ (%)	0
3,2≤DAS28≤5,1, $n$ (%)	74
DAS28>5,1, $n$ (%)	45
Рентгенологическая стадия, $n$	
I стадия	4
II стадия	6
III стадия	44
IV стадия	65
Функциональный класс, $n$	
I функциональный класс	33
II функциональный класс	53
III функциональный класс	33
IV функциональный класс	0
Индекс HAQ, $M\pm SD$	1,7±0,2
Боль по ВАШ (мм), $M\pm SD$	49±9,4

**Примечание:** DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

Обследование больных включало сбор анамнеза и физикальный осмотр. Учитывались характер течения

основного заболевания, ответ на проводимую терапию, наличие и лечение сопутствующей патологии. Всем больным проводилось лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК), включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ); определение С-реактивного белка (СРБ); определение ревматоидного фактора (РФ); определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Для оценки активности РА и эффективности проводимой терапии применялся индекс DAS28.

Больным с РА в настоящем клиническом исследовании была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) по общепринятой методике с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка (1–2 биоптата).

Описание визуальных изменений слизистой оболочки ЖКТ вносилось в специально разработанный бланк обследования пациента. Диагностика *H. pylori* проводилась с помощью тест-системы Хелпил-тест на основе твердого пористого гигроскопического волокнистого носителя (ООО «АМА», Россия).

Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), большинство – метотрексат.

## Результаты

При обследовании не имевших РЗ жителей г. Тулы ( $n=3288$ ) максимальная частота выявления *H. pylori* (78,8%) отмечалась при использовании инвазивного метода – экспресс-диагностики уреазной активности биоптата. Частота выявления инфекции с помощью дыхательного аммиачного теста и серологического метода оказалась ниже и составила 51,1 и 49,3% соответственно. Всего *H. pylori* выявлен у 1692 (51,46%) пациентов.

Частота выявления *H. pylori* у мужчин и женщин существенно не различалась и составляла соответственно 51,2 и 51,7%.

Для оценки влияния возраста на инфицированность *H. pylori* мы разделили когорту жителей г. Тулы по возрасту (критерии ВОЗ). Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Частота выявления *H. pylori* в разных возрастных группах ( $n=3288$ )

Возрастная группа	<i>H. pylori</i> «+», $n$ (%)	<i>H. pylori</i> «-», $n$ (%)
18–44 года ( $n=1889$ )	754 (39,9)	1135 (60,1)
45–59 лет ( $n=891$ )	584 (65,5)	307 (34,5)
60–74 года ( $n=432$ )	301 (69,7)	131 (30,3)
75–90 лет ( $n=76$ )	53 (69,7)	23 (30,3)

Среди инфицированных *H. pylori* пациентов было больше лиц молодого ( $n=754$ ) и минимум лиц старческого возраста ( $n=53$ ). При этом наименьший уровень инфицированности выявлен в группе 18–44 лет и статистически значимо более высокий – в группах среднего ( $p=0,001$ ), пожилого ( $p=0,001$ ) и старческого ( $p=0,001$ ) возраста. Между группами среднего, пожилого и старческого возраста статистически значимых различий не выявлено.

Среди больных РА инфицированность *H. pylori* оказалась достаточна высокой – 81,5%. У женщин она была

несколько выше, чем у мужчин (82,5 и 77,3% соответственно), но эти различия не достигали статистической значимости.

Мы проследили изменение уровня инфицированности больных РА в зависимости от возраста (табл. 3).

**Таблица 3.** Частота выявления *H. pylori* среди больных ревматоидным артритом разных возрастных групп ( $n=119$ )

Возрастная группа	<i>H. pylori</i> «+», $n$ (%)	<i>H. pylori</i> «-», $n$ (%)
18–44 года ( $n=6$ )	0	6 (100,0)
45–59 лет ( $n=36$ )	27 (75,0)	9 (25,0)
60–74 года ( $n=64$ )	57 (89,1)	7 (10,9)
75–90 лет ( $n=13$ )	13 (100,0)	0

Самой малочисленной оказалась группа больных РА в возрасте 18–44 лет, и *H. pylori* у них не выявлен, но уже в группе среднего возраста инфекция выявлялась в 75,0% случаев, а в группах пожилого и старческого возраста – еще чаще. Были выявлены статистически значимые различия инфицированности между группами молодого и среднего ( $p=0,01$ ), молодого и пожилого ( $p=0,01$ ), а также молодого и старческого ( $p=0,01$ ) возраста.

Таким образом, как и в общей популяции города Тулы, у больных РА прослеживается тенденция к росту инфицированности *H. pylori* с возрастом.

Мы сравнили показатели инфицированности *H. pylori* среди женщин ( $n=97$ ) и мужчин ( $n=22$ ) разного возраста с РА (табл. 4).

**Таблица 4.** Частота выявления *H. pylori* у женщин и мужчин с ревматоидным артритом разных возрастных групп ( $n=119$ ),  $n$  (%)

Возрастная группа	Женщины, $n$ (%)	Мужчины, $n$ (%)
18–44 года	0	6 (100)
45–59 лет	25 (73,5)	2 (100,0)
60–74 года	47 (95,9)	10 (71,7)
75–90 лет	8 (100,0)	5 (100,0)

У женщин с увеличением возраста отмечался рост инфицированности, и она достигала максимума в группе 75–90 лет. Статистически значимые различия инфицированности выявлены между группами молодого и среднего ( $p=0,01$ ), молодого и пожилого ( $p=0,01$ ), молодого и старческого ( $p=0,01$ ) возраста.

В молодом (18–44 лет) возрасте *H. pylori* у женщин с РА не обнаружен.

70% больных РА предъявляли различные жалобы со стороны ЖКТ. Наиболее частыми были тяжесть в эпигастрии (25,2%), тошнота (21,0%), болевые ощущения в эпигастрии после еды (19,3%), склонность к запорам (13,4%), изжога (6,7%), отрыжка (5%) и голодные боли (3,4%).

При анализе результатов ФЭГДС оказалось, что у всех больных РА имеются те или иные признаки поражения ЖКТ (рис. 1).

Как следует из представленной диаграммы, у больных РА наиболее часто встречался поверхностный и субатрофический гастрит. Единичные эрозии желудка обнаружены у 16,8%, множественные – у 1,7%, эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 3,4% больных. У 13,4% пациентов выявлялась хроническая язва ДПК, в то время как острая язва желудка регистрировалась значительно реже – у 1,7%.

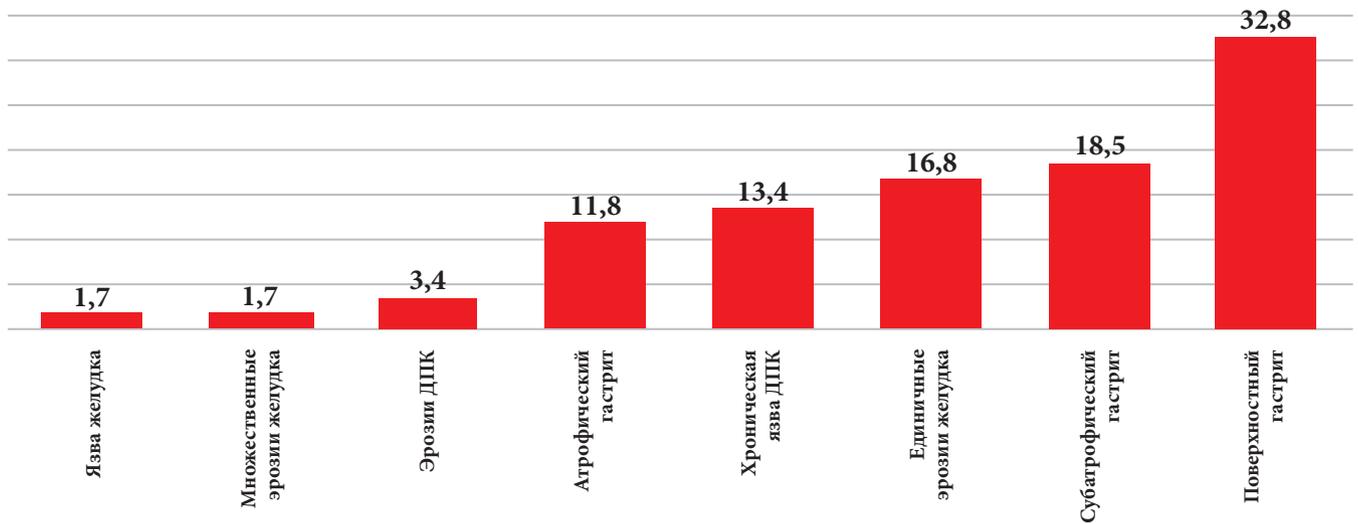


Рис. 1. Структура изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у пациентов с РА по данным ФЭГДС (n=119): ДПК – двенадцатиперстная кишка

Прослеживались статистически значимые различия по частоте выявления эрозий у инфицированных и неинфицированных пациентов (табл. 5).

Таблица 5. Инфицированность *H. pylori* при различных изменениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии (n=119), n (%)

Поражение ЖКТ по результатам ФЭГДС	<i>H. pylori</i> «+», n (%)	<i>H. pylori</i> «-», n (%)
Субатрофический гастрит	17 (77,3)	5 (22,7)*
Поверхностный гастрит	27 (69,2)	12 (30,8)*
Эрозии ДПК	4 (100,0)	0
Единичные эрозии желудка	18 (90,0)	2 (10,0)*
Язва желудка	2 (100,0)	0
Множественные эрозии желудка	2 (100,0)	0
Атрофический гастрит	12 (85,7)	2 (14,3)*
Хроническая язва ДПК	15 (93,8)	1 (6,2)

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия; ДПК – двенадцатиперстная кишка

Единичные эрозии желудка были выявлены у 90,0% инфицированных и 10% не инфицированных *H. pylori* больных РА. Высокая частота выявления хронической язвы ДПК (93,8%) у инфицированных пациентов может свидетельствовать о длительном воспалительном процессе. Множественные эрозии, эрозии ДПК и острая язва желудка регистрировались только в группе инфицированных *H. pylori* пациентов.

### Обсуждение полученных результатов

*H. pylori* является одним из наиболее распространенных микроорганизмов и встречается примерно у 50% населения земного шара [10]. Судя по результатам нашего исследования, инфицированность взрослого населения города Тулы находится на высоком уровне. *H. pylori* выявлена у 1692 из 3288 (51,46%) обследованных пациентов. Полученные результаты сопоставимы с данными

эпидемиологического исследования, проводившегося в Санкт-Петербурге, где распространенность *H. pylori* составила 50%. В Москве этот инфекционный агент встречается гораздо чаще – в 88% случаев [11, 12].

Безусловный интерес представляло изменение инфицированности в зависимости от возраста. Известно, что в развивающихся странах уже к 30 годам контаминация слизистой оболочки желудка *H. pylori* составляет 90–100%, в то время как в развитых странах инфицированность нарастает постепенно, достигая 50–60% в возрасте старше 60 лет. В нашем исследовании наименьший уровень инфицированности выявлен в возрасте 18–44 лет (39,92%) и был более высоким в старших возрастных группах. Частота выявления *H. pylori* была статистически значимо выше у пациентов 75–90 лет – 69,7%. Схожие данные получены в исследовании распространенности *H. pylori* в Рязани, где наибольший уровень инфицированности наблюдался в возрастной группе 41–80 лет (66,9%) [13, 14]. В ранее опубликованной работе по изучению распространенности *H. pylori* у медицинских работников также отмечалось увеличение доли инфицированных с возрастом с 41,8% у лиц моложе 25 лет до 76,9% у пациентов старше 60 лет [12].

Среди больных РА инфицированность *H. pylori* оказалась достаточно высокой – 81,5%. У них также прослеживается тенденция к росту инфицированности с возрастом. Как было отмечено ранее, частота выявления *H. pylori* зависит от ряда условий, в том числе от территориальных факторов, генетической предрасположенности, расовой принадлежности, возраста и пола [15]. В работе Н. Wen и соавт. [16] инфекция *H. pylori* была выделена у 88% больных РА. В то же время в другом исследовании распространенность этой бактерии при РА составила лишь 30%, при этом пик выявляемости у женщин (30,3%) пришелся на возраст 31–40 лет, у мужчин (41,7%) – на возраст 41–50 лет [17].

Мы проследили частоту выявления эрозивно-язвенных изменений ЖКТ у инфицированных и неинфицированных больных РА. Единичные эрозии желудка у инфицированных *H. pylori* пациентов выявлялись статистически значимо чаще, чем у неинфицированных (соответственно в 22,7 и 9,1% случаев); множественные эрозии и язва желудка были выявлены только у инфицированных пациентов.

А.Е. Каратеев и соавт. [6] в группе инфицированных пациентов обнаружили эрозии в 36,0%, язвы – в 11,5% случаев; в группе неинфицированных – в 18,8 и 4,2% случаев соответственно. Суммарно риск (отношение шансов (ОШ)) выявления эрозии и/или язвы желудка у больных, инфицированных *H. pylori*, составил 3,68 (95 %-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,56–8,68).

Наиболее часто пациенты с эрозивно-язвенными изменениями ЖКТ в нашей работе предъявляли жалобы на боли в эпигастрии (в 31%), тошноту (в 19%) и изжогу (в 17% случаев). В работе А. Kulhar и соавт. [18] наиболее частыми жалобами у больных РА, инфицированных *H. pylori*, были изжога и тошнота. Ранее в исследовании Р.М. Goggin [19] был сделан вывод о том, что инфекция *H. pylori* связана с усилением диспепсических симптомов у больных РА, получающих НПВП.

Известно, при НПВП-гастропатиях может отсутствовать субъективная симптоматика, поэтому важное клиническое значение имеет выявление бессимптомных язв, которые могут манифестировать перфорацией или желудочно-кишечным кровотечением. В.А. Насонова и соавт. [20] отмечали бессимптомный характер НПВП-гастропатии приблизительно у 25% пациентов, что затрудняло диагностику и раннее назначение лечения.

Сравнительно небольшая частота бессимптомных язв, наблюдавшаяся у наших больных (12%), может также служить доказательством усиления диспепсических жалоб у пациентов, инфицированных *H. pylori*.

## Выводы

1. В настоящем исследовании установлено, что инфицированность *H. pylori* у больных ревматоидным артритом находится на достаточно высоком уровне, статистически значимо не отличаясь от таковой у пациентов без ревматических заболеваний, по данным экспресс-диагностики уреазной активности биоптата (81,5 и 78,8% соответственно).

2. Среди больных ревматоидным артритом отмечено увеличение частоты инфицированности с возрастом ( $p < 0,05$ ).

3. Частота выявления эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у инфицированных *H. pylori* больных ревматоидным артритом была статистически значимо выше, чем у неинфицированных (соответственно 42,2 и 13,6%;  $p = 0,03$ ).

## 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, которые не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. *Современная ревматология*. 2014;(3):4-8. [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21<sup>st</sup> century. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
- Сороцкая ВН. Анализ летальных исходов вследствие инфекционных осложнений при ревматических заболеваниях в Тульской области за период 1996–2000 годы. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(2):65-67. [Sorotskaya VN. Analysis of lethal outcomes due to infectious complications in rheumatic diseases in Tula region in 1996–2000. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):65-67 (In Russ.)].
- Балабанова РМ. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? *Современная ревматология*. 2020;14(4):98-102. [Balabanova RM. Rheumatic diseases and viral infection: is there an association? *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):98-102 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-98-102
- Белянская НЭ, Абдулганиева ДИ. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом. *Вестник современной клинической медицины*. 2009;2(2):15а-17. [Belyanskaya NE, Abdoulganiyeva DI. Pathology of upper gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2009;2(2):15a-17 (In Russ.)].
- Youssefi M, Tafaghodi M, Farsiani H, Ghazvini K, Keikha M. Helicobacter pylori infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(3):359-369. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.011
- Каратеев АЕ, Цурган АВ, Мороз ЕВ. *Helicobacter pylori* у больных ревматическими заболеваниями: частота инфицированности и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2017;(17):1220-1224. [Karateev AE, Tsurgan AV, Moroz EV. *Helicobacter pylori* in patients with rheumatic diseases: The incidence of infection and evaluation of the effectiveness of the alternative scheme of eradication therapy. *RMJ*. 2017;(17):1220-1224 (In Russ.)].
- Гадиева ШФ, Мусаев СК. Влияние клинико-иммунологических параметров на частоту и степень распространенности *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):634-636. [Gadiev SF, Musaev SK. Impact of clinical and immunological parameters on the frequency and prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):634-636 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-634-636
- Subhash VV, Ho B. Inflammation and proliferation – a causal event of host response to *Helicobacter pylori* infection. *Microbiology (Reading)*. 2015;161(6):1150-1160. doi: 10.1099/mic.0.000066
- Radić M, Kaliterna DM, Bonacin D, Vergles JM, Radić J, Fabijanić D, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int*. 2013;33(11):2943-2948. doi: 10.1007/s00296-012-2585-z
- Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.:ГЭОТАР-Медиа;2016. [Mayev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection. Moscow:GEOTAR-Media;2016 (In Russ.)].
- Сварваль АВ, Ферман РС, Жебрун АБ. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011;(4):84-88. [Svarval AV, Ferman RS, Zhebrun AV. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among population of North-western Federal District of Russian Federation. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011;(4):84-88 (In Russ.)].

12. Бордин ДС, Плавник РГ, Невмержицкий ВИ, Буторова ЛИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40-49. [Bordin DS, Plavnik RG, Nevmerzhitskiy VI, Butorova LI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to <sup>13</sup>C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40-49 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49
13. Жесткова ТВ, Бутов МА, Лымарь ЮЮ, Папков СВ. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди жителей Рязанского региона. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(1):35-40. [Zhestkova TV, Butov MA, Lymar YuYu, Papkov S.V. Prevalence rate of *Helicobacter pylori* infection among population of Rязан Region. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):35-40 (In Russ.)]. doi: 10.23888/PAVLOVJ201927135-40
14. Жесткова ТВ, Бутов МА, Папков СВ. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* у городского населения. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):17-20. [Zhestkova TV, Butov MA, Papkov SV. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among urban population. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(4):17-20 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890417-20
15. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН, Гречушников ВБ, Коровина ТИ. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):4-12. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Grechushnikov VB, Korovina TI. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Medicine*. 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
16. Wen H, Luo J, Li J, Li X. *Helicobacter pylori* infection in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(Suppl 1):74. doi: 10.1186/ar3675
17. Yula E, Köksal F. Autoimmune extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: A bundle of conflicts. *J Immunol Clin Microbiol*. 2016;1(1):22-30. doi: 10.5455/jicm.10.20160627
18. Kulhar A, Sharma H. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients of rheumatoid arthritis with upper gastrointestinal symptoms. *Int J Sci Res*. 2019;8(1):42-44. doi: 10.36106/ijsr
19. Goggin PM, Collins DA, Jazrawi RP, Jackson PA, Corbishley CM, Bourke BE, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its effect on symptoms and non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. *Gut*. 1993;34(12):1677-1680. doi: 10.1136/gut.34.12.1677
20. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;10(4):274-276. [Nasonova VA, Karateev AE. Prevalence, structure and risk factors for the development of gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;10(4):274-276 (In Russ.)].

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

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

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

# Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями

А.О. Сорокина, Н.В. Демин, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, А.Ю. Феклистов

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:

Добровольская Ольга Валерьевна,  
olgavdobr@mail.ru  
Contacts: Olga Dobrovolskaya,  
olgavdobr@mail.ru

Поступила 06.05.2022

Принята 28.06.2022

**Цель** исследования – установить частоту изолированных и комбинированных патологических фенотипов состава тела у женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ) и определить факторы, ассоциированные с саркопеническим фенотипом.

**Материал и методы.** В исследование включены 255 женщин (медиана возраста – 60 [54; 64] лет), в том числе 114 – с ревматоидным артритом (РА), 46 – с системной склеродермией (ССД), 56 – с остеоартритом (ОА), 39 – без РЗ (контроль). Проведены анкетирование, антропометрические измерения, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия всего тела, поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра (шейка бедра, общий показатель). Оценка факторов, связанных с наличием саркопенического фенотипа, проводилась с помощью однофакторного регрессионного анализа.

**Результаты.** Частота изолированных и комбинированных патологических фенотипов при ССД составила 34,8 и 52,2%, при РА – 51,8 и 38,6%, при ОА – 71,4 и 10,7% соответственно. Саркопенический фенотип при ССД и РА выявлялся чаще, чем при ОА (соответственно в 43,5, 29,8 и 1,8% случаев;  $p < 0,001$ ).

Факторами, ассоциированными с наличием саркопенического фенотипа, являлись индекс массы тела (ИМТ)  $< 25 \text{ кг/м}^2$  (отношение шансов (ОШ) – 7,89; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 3,90–15,96;  $p < 0,001$ ), прием глюкокортикоидов (ГК) (ОШ=2,50; 95% ДИ: 1,32–4,73;  $p=0,005$ ), кумулятивная доза ГК (ОШ=1,04; 95% ДИ: 1,01–1,07;  $p=0,008$ ), наличие остеопороза (ОШ=4,31; 95% ДИ: 2,33–7,97;  $p < 0,001$ ), количество лейкоцитов больше  $9,0 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ=4,08; 95% ДИ: 1,38–12,10;  $p=0,011$ ), содержание общего белка менее 65 г/л (ОШ=1,11; 95% ДИ: 1,02–1,19;  $p=0,019$ ) и потребление кальция с продуктами питания менее 500 мг/сут. (ОШ=2,78; 95% ДИ: 1,39–5,53;  $p=0,004$ ).

**Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало значительную частоту патологических фенотипов состава тела у женщин с РЗ, при этом комбинированные фенотипы при ССД и РА встречались чаще, чем при ОА. Вероятность наличия саркопенического фенотипа повышалась при ИМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$ , приеме ГК и увеличении их кумулятивной дозы, наличии остеопороза и недостаточном потреблении кальция с продуктами питания.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, состав тела, фенотипы состава тела, саркопения, остеопороз, остеосаркопения, ожирение, ревматоидный артрит, системная склеродермия, остеоартрит, факторы риска

**Для цитирования:** Сорокина А.О., Демин Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями.

*Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):487–494.

## PATHOLOGICAL PHENOTYPES OF BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Arina O. Sorokina, Nikolay V. Demin, Olga V. Dobrovolskaya, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova, Alexey Yu. Feklistov

**Aim** – to identify the frequency of isolated and combined pathological phenotypes of body composition in women with rheumatic diseases and to determine the factors associated with the sarcopenic phenotype.

**Materials and methods.** 255 women (median age 60 [54; 64] years) were included in the study: 114 patients with rheumatoid arthritis (RA), 46 – with systemic sclerosis (SSc), 56 – with osteoarthritis (OA), and 39 persons without rheumatic diseases (control). Questionnaires, anthropometric measurements, double-energy X-ray absorptiometry of the whole body, lumbar spine and proximal femur were performed. The assessment of the factors associated with the sarcopenic phenotype was carried out using a univariate regression analysis.

**Results.** The frequency of isolated and combined pathological phenotypes in women with SSc was 34.8% and 52.2%, with RA – 51.8% and 38.6%, with OA – 71.4% and 10.7%, respectively. The sarcopenic phenotype was more often determined in patients with SSc (43.5%) and RA (29.8%) compared with women with OA (1.8%) ( $p < 0.001$ ).

The factors associated with the sarcopenic phenotype were BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  (OR=7.89 [95% CI: 3.90–15.96];  $p < 0.001$ ), glucocorticoids (GC) intake (OR=2.50 [95% CI: 1.32–4.73];  $p=0.005$ ) and cumulative GC dose (OR=1.04 [95% CI: 1.01–1.07];  $p=0.008$ ), presence of osteoporosis (OP) (OR=4.31 [95% CI: 2.33–7.97];  $p < 0.001$ ), leukocytosis more than  $9.0 \times 10^9/\text{l}$  (OR=4.08 [95% CI: 1.38–12.10];  $p=0.011$ ), total protein less than 65 g/l (OR=1.11 [95% CI: 1.02–1.19];  $p=0.019$ ) and calcium intake less than 500 mg/day (OR=2.78 [95% CI: 1.39–5.53];  $p=0.004$ ).

**Conclusion.** The study demonstrated a significant frequency of pathological phenotypes of body composition in women with rheumatic diseases, while combined phenotypes were more common in patients with SSc and RA compared with patients with OA. The probability of sarcopenic phenotype increased with BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , GC using, the presence of OP and insufficiency of calcium intake.

**Key words:** rheumatic diseases, body composition phenotypes, sarcopenia, osteoporosis, osteosarcopenia, overfat, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, osteoarthritis, risk factors

**For citation:** Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU.

Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):487–494 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494

Ревматические заболевания (РЗ) — обширная группа нозологических форм, в патогенезе которых участвует хроническое воспаление соединительной ткани, патогенетически обусловленное развитием аутоиммунных патологических процессов. Разнообразие клинических проявлений РЗ связано с наличием соединительнотканых элементов практически во всех органах и системах человеческого организма. Характерным проявлением РЗ является поражение суставов, обуславливающее развитие функциональных нарушений. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, снижение физической активности, сопутствующие гормональные нарушения, а также применение глюкокортикоидов (ГК) способствуют формированию дисбаланса в составе тела, так как эти факторы негативно влияют на состояние костной и мышечной ткани, приводя к развитию остеопороза (ОП) и саркопении (СП) [1–3]. При этом возможно образование порочного круга, когда сама потеря мышечной массы является основной причиной слабости и ограничения двигательной активности, что в свою очередь отрицательно сказывается на костной ткани.

Кроме того, при различных РЗ существуют некоторые клинические особенности, которые могут способствовать возникновению дисбаланса костной и мышечной массы. Так, для пациентов с системной склеродермией (ССД) характерно поражение мышц, связанное с сосудистыми нарушениями, что является вероятным фактором риска развития СП [4, 5]. Поражение желудочно-кишечного тракта и возникающая на его фоне мальнутриция у больных ССД приводят к уменьшению как мышечной, так и костной массы [6]. Изучение состава тела при ревматоидном артрите (РА) проводилось в течение длительного периода, и к настоящему времени структура патологических фенотипов состава тела у больных РА существенно изменилась: реже обнаруживается ревматоидная кахексия и чаще выявляются фенотипы, ассоциированные с ожирением [7].

Для пациентов с остеоартритом (ОА) хорошо изучена связь с ожирением; кроме того, рассматривались и другие фенотипы состава тела, такие как СП и саркопеническое ожирение, и их ассоциации с ОА [8, 9].

Изменения количественных соотношений костной, мышечной и жировой ткани особенно значимы для женщин в постменопаузе, так как у них имеется важный конституциональный фактор — эстрогенная недостаточность, способствующая развитию дисбаланса состава тела.

**Цель** исследования — установить частоту изолированных и комбинированных патологических фенотипов состава тела у женщин с ревматическими заболеваниями и определить факторы, ассоциированные с саркопеническим фенотипом (СПФ).

### Материал и методы

В исследование включено 255 женщин в постменопаузе (медиана возраста — 60 [54; 64] лет), в том числе 46 — с ССД, 114 — с РА, 56 — с ОА, 39 — без РЗ (контроль). ССД и РА диагностировались в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European

Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 и 2010 гг. соответственно; диагноз ОА соответствовал критериям ACR 2010 г. В исследование не включались больные с перекрестными синдромами, асептическими некрозами и эндопротезами крупных суставов, высоким классом функциональной недостаточности суставов, соматическими заболеваниями, потенциально способными отрицательно влиять на костную и мышечную ткань, с когнитивными и психическими нарушениями, с миопатиями в анамнезе или выявленными при обследовании. Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все женщины подписали информированное согласие.

Проведено анкетирование по оригинальному унифицированному опроснику, разработанному в соответствии с целями настоящего исследования. Выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника (L1–L4), проксимального отдела бедра и всего тела на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США).

Для определения фенотипов композиционного состава тела оценивали минеральную плотность костей (МПК) в L1–L4, шейке бедра (ШБ), а также общий показатель бедра (ОПБ), общую жировую массу (ОЖМ) и аппендикулярную мышечную массу (АММ). Рассчитывался аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), представляющий собой отношение величины АММ к квадрату роста (кг/м<sup>2</sup>).

В зависимости от результатов DXA выделяли следующие фенотипы: нормальный; остеопоротический (ОП хотя бы в одной области измерения); саркопенический (снижение АММ/АМИ); остеосаркопенический (ОП и снижение АММ/АМИ); ожирение (ОЖМ>35%); остеопеническое ожирение (ОП и ОЖМ >35%); саркопеническое ожирение (снижение АММ/АМИ, ОЖМ>35%); остеосаркопеническое ожирение (ОП, снижение АММ/АМИ, ОЖМ>35%).

Для выявления потенциальных факторов, ассоциированных с низкой мышечной массой, участницы исследования были разделены на группы с СПФ и без него.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и VassarStats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>; ссылка активна на 08.04.2022). Результаты (после проверки на соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро — Уилка) представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (*n*, %). При сравнении независимых групп по количественным признакам применяли критерии Манна — Уитни и Краскелла — Уоллеса, по качественным — критерий  $\chi^2$ . Ассоциации признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (*r*). Для установления взаимосвязи между выявлением СПФ и возможными факторами риска использовался однофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы больных РЗ и контроля не различались по возрасту, времени наступления менопаузы, длительности постменопаузы и суточному потреблению кальция с пищей. Длительность РЗ и количество пациенток, принимавших ГК, в соответствующих группах были сопоставимы. Однако длительность приема ГК и кумулятивная доза (в пересчете на преднизолон) у пациенток

с ССД превышали аналогичные показатели у больных РА ( $p < 0,001$  и  $p = 0,035$  соответственно). Среди пациенток с ССД и РА статистически значимо чаще встречались лица с переломами в возрасте после 40 лет, чем среди женщин с ОА и в контроле (табл. 1).

ОП хотя бы в одной области измерения диагностирован у 21 (45,7%) женщины с ССД, у 44 (38,6%) – с РА, у 8 (14,3%) – с ОА и у 8 (20,5%) – в контрольной группе (рис. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика лиц, включенных в исследование

Показатели	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)	p
	1	2	3	4	
Возраст (лет), Ме [Q25; Q75]	59 [51; 62]	61 [55; 66]	61 [57; 66]	59 [51; 64]	>0,05
Возраст наступления менопаузы (лет), Ме [Q25; Q75]	49 [44; 51]	50 [46; 52]	50 [45; 52]	50 [47; 52]	>0,05
Длительность постменопаузы (лет), Ме [Q25; Q75]	11 [6; 17]	11 [5; 17]	13 [7; 17]	15 [13; 17]	>0,05
Длительность заболевания (лет), Ме [Q25; Q75]	10 [5; 17]	8 [4; 14]	11 [5; 18]	–	>0,05
Пероральный прием ГК > 3 месяцев, n (%)	32 (69,6)	61 (53,5)	–	–	>0,05
Длительность приема ГК (лет), Ме [Q25; Q75]	11 [4; 16]	4 [2; 9]	–	–	<0,001
Кумулятивная доза ГК (мг), Ме [Q25; Q75]	17556 [3650; 36660]	9125 [4015; 17338]	–	–	0,035
Количество пациентов с переломами в анамнезе, n (%)	15 (32,6)	37 (32,5)	10 (17,9)	4 (10,3)	$p_{1-4}=0,014$ $p_{2-3}=0,045$ $p_{2-4}=0,007$
Суточное потребление кальция (мг), Ме [Q25; Q75]	681 [606; 969]	615 [468; 843]	713 [539; 926]	518 [443; 642]	>0,05

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ГК – глюкокортикоиды

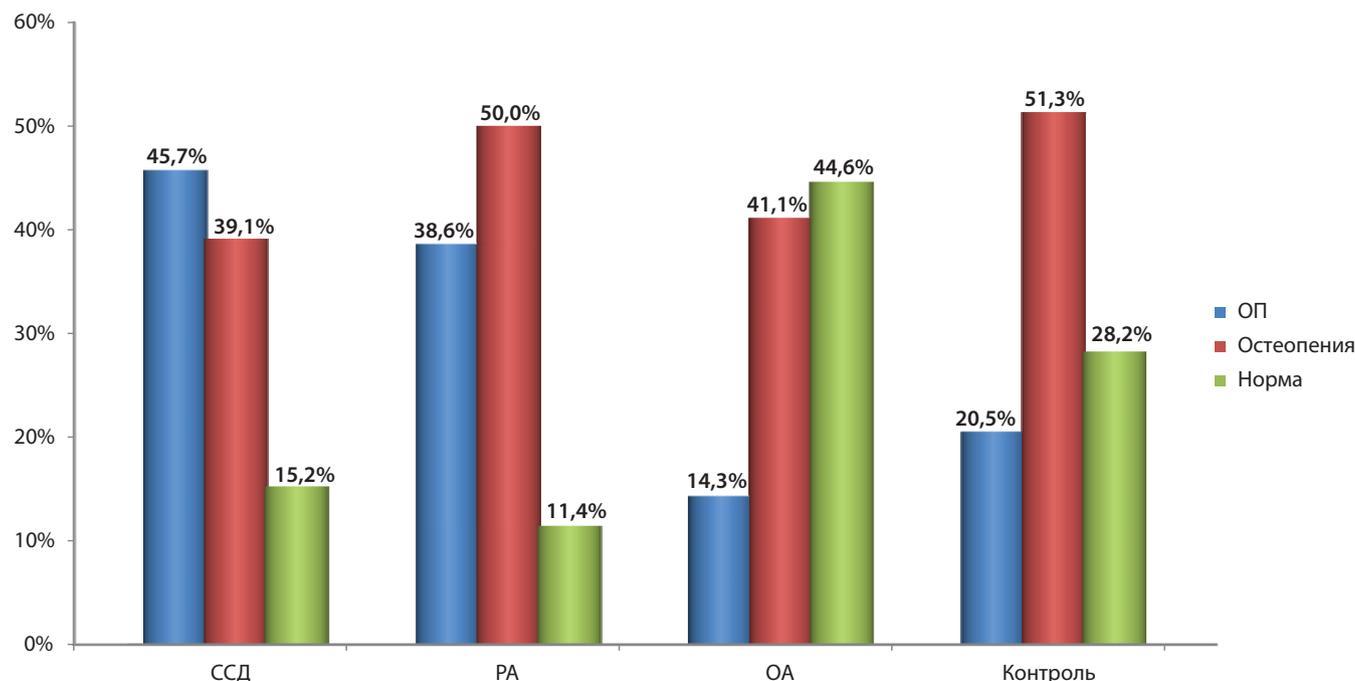


Рис. 1. Частота ОП и остеопении у лиц с РЗ и в контрольной группе: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ОП – остеопороз

Частота ОП у женщин с ССД и РА была больше, чем у больных ОА ( $p<0,001$  и  $p=0,023$  соответственно) и в контрольной группе ( $p=0,001$  и  $p=0,040$  соответственно).

Величина МПК статистически значимо различалась во всех областях измерения в зависимости от нозологии (табл. 2). У пациенток с ССД и РА МПК была меньше, чем при ОА ( $p<0,001$  для всех областей измерения) и в контрольной группе ( $p_{L1-L4}=0,007$ ,  $p_{ШБ}=0,001$ ,  $p_{ОПБ}=0,014$  и  $p_{L1-L4}=0,024$ ,  $p_{ШБ}=0,019$  и  $p_{ОПБ}=0,047$  соответственно). В то же время у больных РА МПК в ШБ была больше, чем при ССД ( $p=0,031$ ); для других областей измерения различий не было. У пациентов с ОА выявлены более высокие значения МПК в ШБ и ОПБ по сравнению с контролем ( $p_{ШБ}=0,012$  и  $p_{ОПБ}=0,001$ ).

По данным антропометрических измерений, ожирение (ИМТ $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) статистически значимо чаще встречалось у женщин с ОА, чем в других группах ( $p<0,001$ ). В то же время по результатам DXA частота диагностированного ожирения (ОЖМ $>35\%$ ) у пациентов с ОА не отличалась от таковой в остальных трех других группах ( $p>0,05$ ) (табл. 3). Среди больных ССД и РА из числа лиц с нормальным ИМТ имели

ожирение по данным DXA 12 (52,2%) и 24 (47,0%) женщины соответственно. Наименьшее число лиц с нормальным ИМТ было в группе ОА, при этом только у 2 (18,2%) из них выявлено ожирение по DXA. В контрольной группе 13 (50%) женщин с ИМТ $<25$  кг/м<sup>2</sup> имели ОЖМ $>35\%$ .

АММ и АМИ у больных ССД и РА, а также в группе контроля были статистически значимо меньше, чем у пациенток с ОА (табл. 3). АММ у пациенток с ССД была также меньше, чем у лиц контрольной группы ( $p=0,003$ ). В то же время значения АМИ при ССД, РА и в контроле не различались ( $p>0,05$ ). Больные ССД и РА не различались между собой по ИМТ, ОЖМ, АММ и АМИ ( $p>0,05$ ), однако АМИ $<5,5$  кг/м<sup>2</sup> при ССД встречался статистически значимо чаще, чем при РА ( $p=0,025$ ), ОА и в контроле ( $p<0,001$  для обеих групп). Низкий АМИ при РА встречался статистически значимо чаще, чем при ОА ( $p<0,001$ ) и в контроле ( $p=0,033$ ).

В зависимости от количественного содержания костной, мышечной и жировой массы была определена частота патологических фенотипов состава тела у женщин с РЗ и в контрольной группе (табл. 4).

**Таблица 2.** МПК в различных областях измерения у пациенток с РЗ и в контрольной группе (г/см<sup>3</sup>), Ме [Q25; Q75]

Области измерения	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)	p
L1-L4	0,952 [0,854; 1,056]	0,956 [0,876; 1,100]	1,119 [0,962; 1,241]	1,002 [0,918; 1,207]	<0,001
ШБ	0,748 [0,641; 0,828]	0,793 [0,708; 0,866]	0,905 [0,844; 0,984]	0,842 [0,765; 0,930]	<0,001
ОПБ	0,803 [0,708; 0,890]	0,820 [0,751; 0,918]	0,963 [0,904; 1,055]	0,893 [0,796; 0,944]	<0,001

*Примечание:* ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ШБ – шейка бедра; ОПБ – общий показатель бедра

**Таблица 3.** ИМТ и композиционный состав тела в обследованных группах

Показатели	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)	p
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме [Q25; Q75]	25,1 [21,0; 28,7]	25,7 [23,1; 28,8]	30,5 [25,9; 32,5]	23,8 [21,4; 26,7]	<0,001
ИМТ $<18$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	0	1 (0,9)	0	1 (2,6)	
18 $\leq$ ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	23 (50,0)	51 (44,7)	11 (19,6)	25 (64,1)	<0,001
25 $\leq$ ИМТ $<30$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	14 (30,4)	41 (36,0)	15 (26,8)	10 (25,6)	
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	9 (19,6)	21 (18,4)	30 (53,6)	3 (7,7)	
ОЖМ (кг), Ме [Q25; Q75]	23,6 [19,4; 32,5]	25,8 [21,3; 31,3]	33,5 [25,7; 39,1]	23,7 [18,1; 28,0]	<0,001
ОЖМ (%), Ме [Q25; Q75]	39,2 [33,0; 44,4]	38,9 [34,3; 42,6]	40,3 [36,0; 44,7]	37,5 [31,6; 41,2]	>0,05
ОЖМ $>35\%$ , n (%)	32 (69,6)	81 (71,1)	43 (76,8)	25 (64,1)	>0,05
АММ (кг), Ме [Q25; Q75]	15,6 [14,0; 17,6]	16,5 [15,1; 18,3]	19,7 [17,4; 21,5]	17,1 [15,9; 19,1]	<0,001
АММ $<15$ кг, n (%)	19 (41,3)	28 (20,1)	1 (1,8)	2 (5,1)	<0,001
АМИ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме [Q25; Q75]	6,2 [5,3; 6,7]	6,4 [5,7; 7,0]	7,6 [6,9; 7,9]	6,4 [5,9; 7,2]	<0,001
АМИ $<5,5$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	14 (30,4)	21 (18,4)	0	2 (5,1)	<0,001

*Примечание:* ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ОЖМ – общая жировая масса; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс

**Таблица 4.** Частота фенотипов состава тела у женщин с РЗ и в контрольной группе, n (%)

Фенотипы	ССД (n=46)	РА (n=114)	ОА (n=56)	Контроль (n=39)
Нормальный	6 (13,0)	11 (9,6)	10 (17,9)	10 (25,6)
Патологические изолированные	16 (34,8)	59 (51,8)	40 (71,4)	24 (61,5)
– остеопоротический	1 (2,2)	7 (6,1)	2 (3,6)	3 (7,7)
– саркопенический	4 (8,7)	8 (7,0)	0	1 (2,6)
– ожирение	11 (23,9)	44 (38,6)	38 (67,8)	20 (51,3)
Патологические комбинированные	24 (52,2)	44 (38,6)	6 (10,7)	5 (12,8)
– остеосаркопения	3 (6,5)	7 (6,1)	1 (1,8)	0
– остеопоротическое ожирение	8 (17,4)	18 (15,8)	5 (8,9)	4 (10,2)
– саркопеническое ожирение	4 (8,7)	7 (6,1)	0	0
– остеосаркопеническое ожирение	9 (19,6)	12 (10,5)	0	1 (2,6)

*Примечание:* ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит

Комбинированные фенотипы состава тела статистически значимо чаще встречались у пациенток с ССД и РА ( $p<0,001$ ) (табл. 4). Во всех группах самым частым фенотипом было изолированное ожирение, реже других определялись изолированные остеопоротический и саркопенический фенотипы. Совокупная частота изолированного и комбинированных СПФ при ССД составила 43,5%, при РА – 29,8%, при ОА – 1,8%, в контрольной группе – 5,1% ( $p<0,001$ ).

Проведен сравнительный анализ обследованных лиц в зависимости от наличия или отсутствия саркопенического компонента в фенотипах состава тела (СП «+» и СП «-» фенотипы) (табл. 5).

Пациентки с СПФ отличались статистически значимо меньшим ИМТ и более низким потреблением кальция с продуктами питания. Среди них была выше частота падений в предшествующем году ( $p=0,031$ ) и аутоиммунных воспалительных РЗ ( $p<0,001$ ). Длительность приема и кумулятивная доза ГК у лиц с СПФ была больше, чем при отсутствии СП ( $p=0,029$  и  $p<0,001$  соответственно). Более высокий уровень общего белка в сыворотке крови был характерен для женщин без СП ( $p=0,017$ ), в то же время различий по содержанию альбумина не обнаружено. Показатели МПК во всех областях измерения оказались статистически значимо меньше, а частота ОП – больше среди лиц с СПФ. Частота ожирения по денситометрическому критерию была больше среди пациентов без СПФ (табл. 5).

Проведен корреляционный анализ между АММ и данными клинического, инструментального и лабораторного

обследования всех лиц, включенных в исследование. Были оценены связи с возрастом, длительностью РЗ и постменопаузы, ИМТ, суточным потреблением кальция с продуктами питания, длительностью приема и кумулятивной дозой ГК, величиной МПК, гематологическими (гемоглобин, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов) и биохимическими показателями (глюкоза, общий белок, альбумин). Установлены слабые и умеренные прямые корреляционные связи АММ с ИМТ ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ),  $МПК_{L1-L4}$  ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ),  $МПК_{ШБ}$  ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ),  $МПК_{ОПБ}$  ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ) и уровнем общего белка ( $r=0,17$ ;  $p=0,023$ ). Обратная корреляция выявлена с кумулятивной дозой ГК ( $r=-0,32$ ;  $p=0,002$ ), количеством лейкоцитов в крови ( $r=-0,29$ ;  $p=0,001$ ) и СРБ ( $r=-0,21$ ;  $p=0,005$ ).

Так как СПФ статистически значимо чаще встречался при ССД и РА, в группах с этими РЗ корреляционный анализ выполнен отдельно. У женщин с ССД установлены прямые корреляционные связи АММ с ИМТ ( $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ),  $МПК_{ШБ}$  ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ) и  $МПК_{ОПБ}$  ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ), обратные – с кумулятивной дозой ГК ( $r=-0,50$ ;  $p=0,002$ ). В группе пациентов с РА также обнаружена позитивная корреляция АММ с ИМТ ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), МПК в ШБ ( $r=0,44$ ;  $p<0,001$ ) и ОПБ ( $r=0,27$ ;  $p=0,004$ ). Кроме того, негативная корреляционная связь выявлена между АММ и количеством лейкоцитов ( $r=0,27$ ;  $p=0,004$ ).

В результате однофакторного анализа, проведенного на всей выборке, определены факторы, связанные с СПФ: ИМТ $<25\text{кг}/\text{м}^2$ , прием ГК, наличие ОП, количество лейкоцитов больше  $9,0\times 10^9/\text{л}$ , уровень общего белка менее

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика женщин с СП «+» и СП «-» фенотипами

Показатели	СП «+» (n=57)	СП «-» (n=198)	p
Возраст (лет), Ме [Q25; Q75]	60 [54; 64]	60 [54; 65]	>0,05
Возраст $\geq 60$ лет, n (%)	30 (52,6)	107 (54,0)	>0,05
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), Ме [Q25; Q75]	21,6 [20,4; 24,7]	27,3 [24,4; 30,9]	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ $<25\text{кг}/\text{м}^2$ , n (%)	45 (78,9)	67 (33,8)	<b>&lt;0,001</b>
Длительность постменопаузы (лет), Ме [Q25; Q75]	13 [8; 18]	12 [6; 17]	>0,05
Суточное потребление кальция (мг), Ме [Q25; Q75]	596,4 [395,7; 833,6]	687,8 [519,0; 886,4]	<b>0,014</b>
Суточное потребление кальция $<800$ мг, n (%)	42 (73,7)	122 (67,7)	>0,05
Падения за предшествующий год, n (%)	19 (33,3)	39 (19,7)	<b>0,031</b>
Длительность РЗ (лет), Ме [Q25; Q75]	11 [6; 19]	8 [5; 14]	>0,05
ССД, n (%)	20 (35,1)	26 (13,3)	<b>&lt;0,001</b>
РА, n (%)	34 (59,6)	80 (40,8)	<b>&lt;0,001</b>
Прием ГК, n (%)	34 (59,6)	59 (29,8)	<b>&lt;0,001</b>
Длительность приема ГК (лет), Ме [Q25; Q75]	9 [4; 15]	5 [2; 12]	<b>0,029</b>
Кумулятивная доза ГК (мг), Ме [Q25; Q75]	19435 [10950; 39440]	7350 [2760; 20700]	<b>&lt;0,001</b>
СОЭ (мм/ч), Ме [Q25; Q75]	16 [11; 26]	16 [11; 28]	>0,05
СРБ (мг/л), Ме [Q25; Q75]	3,9 [1,3; 11,3]	3,0 [1,1; 10,0]	>0,05
Общий белок (г/л), Ме [Q25; Q75]	70,9 [68,0; 74,6]	72,8 [69,7; 76,1]	<b>0,017</b>
Альбумин (г/л), Ме [Q25; Q75]	42,5 [37,6; 47,4]	42,5 [39,8; 45,4]	>0,05
$МПК_{L1-L4}$ (Т-критерий)	0,915 [0,858; 1,057]	1,027 [0,909; 1,165]	<b>0,001</b>
$МПК_{ШБ}$ (Т-критерий)	0,717 [0,660; 0,778]	0,860 [0,765; 0,940]	<b>&lt;0,001</b>
$МПК_{ОПБ}$ (Т-критерий)	0,753 [0,708; 0,824]	0,894 [0,809; 0,971]	<b>&lt;0,001</b>
ОП, n (%)	33 (57,9)	48 (24,2)	<b>&lt;0,001</b>
ОЖМ (кг), Ме [Q25; Q75]	21,0 [17,2; 24,3]	28,2 [23,2; 33,9]	<b>&lt;0,001</b>
ОЖМ $>35\%$ , n (%)	33 (57,9)	148 (74,7)	<b>0,014</b>

**Примечание:** СП – саркопенический компонент; ИМТ – индекс массы тела; РЗ – ревматическое заболевание; ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ГК – глюкокортикоиды; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; МПК – минеральная плотность костей; ШБ – шейка бедра; ОПБ – общий показатель бедра; ОП – остеопороз; ОЖМ – общая жировая масса

65 г/л и потребление кальция с продуктами питания менее 500 мг/сут. (табл. 6).

**Таблица 6.** Факторы, ассоциирующиеся с наличием саркопенического фенотипа (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
ИМТ<25 кг/м <sup>2</sup>	7,89 (3,90–15,96)	<0,001
Прием ГК	2,50 (1,32–4,73)	0,005
Кумулятивная доза ГК	1,04 (1,01–1,07)	0,008
Лейкоциты >9,0×10 <sup>9</sup> /л	4,08 (1,38–12,10)	0,011
Общий белок <65 г/л	1,11 (1,02–1,19)	0,019
МПК <sub>L</sub> (Т-критерий)	0,71 (0,56–0,89)	0,004
МПК <sub>ШБ</sub> (Т-критерий)	0,30 (0,19–0,46)	<0,001
МПК <sub>ОПБ</sub> (Т-критерий)	0,39 (0,27–0,56)	<0,001
ОП	4,31 (2,33–7,97)	<0,001
Потребление кальция <500 мг/сут.	2,78 (1,39–5,53)	0,004

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ГК – глюкокортикоиды; МПК – минеральная плотность костей; ШБ – шейка бедра; ОПБ – общий показатель бедра

Также проведен анализ факторов, связанных с наличием СПФ, отдельно для пациентов с ССД и РА. У женщин с РА СП ассоциировалась с ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup>, наличием ОП, повышенным количеством лейкоцитов и недостаточным потреблением кальция с продуктами питания. В группе пациентов с ССД связь выявлена только с ИМТ (табл. 7).

**Таблица 7.** Факторы, ассоциирующиеся с саркопеническим фенотипом у женщин с РА и ССД

Факторы	РА		ССД	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
ИМТ<25 кг/м <sup>2</sup>	6,75 (2,66–17,13)	0,001	10,86 (2,57–45,79)	0,002
ОП	2,79 (1,21–6,42)	0,017	–	–
Лейкоциты >9,0×10 <sup>9</sup> /л	3,42 (1,11–10,59)	0,032	–	–
Потребление кальция <500 мг/сут.	3,99 (1,64–9,77)	0,003	–	–

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОП – остеопороз

### Обсуждение

В исследование были включены женщины с ССД, РА и ОА – ревматическими заболеваниями, различающимися в значительной степени между собой, несмотря на принадлежность к одному классу по Международной классификации болезней. ССД – заболевание с выраженной полиорганной патологией, в патогенезе которого важную роль играют повреждение и прогрессирующая потеря капилляров. Для РА, который так же, как и ССД, относится к аутоиммунным заболеваниям, в первую очередь характерно повреждение суставов, но может развиваться и патология внесуставных структур. В то же время ОА поражает исключительно суставы и околосуставные элементы и имеет доказанную связь с ожирением. В обследованной группе при ОА отмечались статистически значимо большие

значения ИМТ и количество ОЖМ, оцененной с помощью DXA, по абсолютному показателю, однако по относительному содержанию ОЖМ женщины с ОА не отличались от больных ССД и РА. Частота ожирения по денситометрическим критериям не различалась между пациентами с воспалительными РЗ и ОА, а также между больными и группой контроля. В то же время СПФ (как изолированный, так и в составе комбинированных фенотипов) статистически значимо чаще встречался у больных ССД (43,5%) и РА (29,8%), в то время как у больных ОА – лишь в 1,8% случаев, а в контрольной группе – у 5,1%.

Изучение состава тела и проблемы СП у пациентов с ССД проводится недавно; в некоторых работах показано отсутствие различий по ИМТ и по содержанию жировой и мышечной массы между больными РЗ и контрольными группами без РЗ [10, 11]. Статистически значимые различия по показателям мышечной и жировой массы при ССД по сравнению со здоровым контролем обнаружены в работе бразильских авторов [12]. Кроме того, в цитируемых исследованиях выявлены различия мышечной массы при диффузной и лимитированной формах ССД и в зависимости от капилляроскопических изменений, а в работе С. Caimm и соавт. [13] обнаружена связь СП с поражением лёгких.

По данным разных авторов, частота СПФ при РА существенно варьирует. Например, в работах М. Varone и соавт. [14] и А. Ngeuleu и соавт. [15] отмечалась практически двукратная разница по частоте СПФ (соответственно 21% и 39,8%). Мы выявили значительное несоответствие по частоте ожирения, выявляемого по ИМТ (18,4%) и по данным DXA (71,1%). Также большие различия при выявлении ожирения по антропометрии и по DXA показали М. F. Guimarães и соавт. [16] (31,7% и 59,8% соответственно) и N. Tello-Winniczuk и соавт. [17] (38,6% и 92,1% соответственно). Такой диссонанс вызван замещением мышечной массы жировой тканью, что может быть обнаружено только при инструментальном определении состава тела, тогда как ИМТ у таких больных остается нормальным или незначительно повышенным; в подобных ситуациях говорят о так называемом ожирении с нормальной массой тела [18].

У наших пациенток с ССД и РА частота ОП была больше, а величина МПК в различных отделах скелета – меньше, чем при ОА и в контрольной группе. Аналогичные результаты были получены и другими авторами. Например, в работах Е. Koumakis и соавт. [19] и J. Avouac и соавт. [20] МПК у женщин с ССД и РА была статистически значимо меньше, чем у лиц без РЗ, а между группами пациенток с ССД и РА различий не наблюдалось. В настоящей работе у женщин с ССД МПК в ШБ была статистически значимо меньше, чем при РА. В сравнительном исследовании турецких авторов МПК в обеих оцениваемых областях проксимального отдела бедра у пациенток с ССД также была меньше, чем у больных РА [21].

Наибольшие показатели ИМТ, абсолютных и относительных значений жировой и мышечной массы в нашем исследовании отмечались у женщин с ОА. Связь ожирения и ОА подтверждена многими исследователями [22, 23]. Только у одной женщины с ОА в нашей группе выявлен СПФ (остеосаркопения). Однако по литературным данным, развитию саркопенического ожирения при ОА придается большое значение. Так, в работе французских исследователей частота саркопенического ожирения

у пациентов с ОА крупных суставов нижних конечностей составила 16,2%, а низкая тощая масса ассоциировалась с болью и функциональной недостаточностью у лиц с нормальным ИМТ [24]. В корейском исследовании частота саркопического ожирения у пациентов с ОА и в контрольной группе составляла 5,2% и 1,8% соответственно, а недостаточная масса скелетной мускулатуры нижних конечностей ассоциировалась с ОА коленного сустава [25]. Следует отметить, что в этих исследованиях возраст пациентов был больше, чем у наших больных ОА.

Изучение факторов, ассоциированных с СПФ, показало, что в нашей когорте вероятность его обнаружения повышалась при ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, использовании ГК, повышенном количестве лейкоцитов, наличии ОП и низком потреблении кальция с продуктами питания. У пациентов с РА СПФ ассоциировался со всеми этими факторами, кроме приема ГК, а у лиц с ССД ассоциация была выявлена только для ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>. В исследованиях, где также изучались связи различных показателей с СП у лиц с РЗ, получены разнообразные результаты. Так, в работе M. Torii и соавт. [26] у больных РА СП ассоциировалась с возрастом, длительностью РА, ИМТ, индексом DAS28 (Disease Activity Score 28), использованием ГК и генно-инженерных биологических препаратов, частотой падений и переломов. В то же время L. Vlietstra и соавт. [23] у пациентов с РА обнаружили связь СП только с приемом ГК и высокой относительной жировой массой, а при ОА – только с жировой массой. Корейские исследователи продемонстрировали, что у больных РА связь СП с различными клиническими факторами зависела от критериев, по которым она определялась. Так, авторами выявлены ассоциации низкой мышечной массы с мужским полом, ИМТ, использованием ингибиторов фактора некроза опухоли. В то же время СП, определявшаяся по европейским критериям, ассоциировалась только с ИМТ, а СП, диагностированная по азиатским критериям, – с мужским полом, возрастом

и ИМТ [27]. Публикаций по результатам изучения факторов риска СП у больных ССД до настоящего времени немного; преимущественно в них представлен сравнительный анализ групп пациентов с СП и без нее или корреляционный анализ. T.F. Marighela и соавт. [12] при использовании метода однофакторной логистической регрессии обнаружили связь СП с длительностью заболевания, диффузной формой ССД, низким ИМТ и ОП. Исследований по данной проблеме в нашей стране при ССД не проводилось, что указывает на необходимость дальнейшего изучения факторов риска СПФ у этих пациентов.

### Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало значительную частоту патологических фенотипов состава тела у женщин с ССД, РА и ОА, при этом комбинированные фенотипы при ССД и РА встречались чаще, чем при ОА. Вероятность наличия СПФ повышалась при ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, приеме ГК и большей их кумулятивной дозе, наличии ОП и недостаточном потреблении кальция с продуктами питания.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание № 1021051403074-2.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(2):101-108. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5
- Güler-Yüksel M, Hoes JN, Bultink IEM, Lems WF. Glucocorticoids, inflammation and bone. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):592-606. doi: 10.1007/s00223-017-0335-7
- Díaz BB, González DA, Gannar F, Pérez MCR, de León AC. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2018;203:1-5. doi: 10.1016/j.imlet.2018.09.002
- Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Gelber AC. Myopathy in scleroderma, its identification, prevalence, and treatment: Lessons learned from cohort studies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):124-130. doi: 10.1097/BOR.0000000000000024
- Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillemin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:268-282. doi: 10.1196/annals.1422.029
- Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Malnutrition is common in systemic sclerosis: Results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2737-2743. doi: 10.3899/jrheum.090694
- Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист.* 2016;10(3):41-45. [Mysaodova SE, Rubtsova OA, Mysaodova EE. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *The Clinician.* 2016;10(3):41-45 (In Russ.)] doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:132. doi: 10.1186/1471-2474-9-132
- Misra D, Fielding RA, Felson DT, Niu J, Brown C, Nevitt M, et al.; MOST study. Risk of knee osteoarthritis with obesity, sarcopenic obesity, and sarcopenia. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):232-237. doi: 10.1002/art.40692
- Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137912. doi: 10.1371/journal.pone.0137912
- Paolino S, Gotelli E, Goegan F, Casabella A, Ferrari G, Patane M, et al. Body composition and bone status in relation to microvascular damage in systemic sclerosis patients. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):255-264. doi: 10.1007/s40618-020-01234-4
- Marighela TF, Genaro Pde S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1037-1044. doi: 10.1007/s10067-013-2235-1
- Caimmi C, Caramaschi P, Venturini A, Bertoldo E, Vantaggiato E, Viapiana O, et al. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(4):987-997. doi: 10.1007/s10067-017-3932-y

14. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, Fanizzi R, Lorusso O, Lopalco G, et al. Sarcopenia in patients with rheumatic diseases: Prevalence and associated risk factors. *J Clin Med*. 2018;7(12):504. doi: 10.3390/jcm7120504
15. Ngeuleu A, Allali F, Medrere L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Has-souni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37(6): 1015-1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x
16. Guimarães MF, da Costa Pinto MR, Raid RG, Andrade MV, Kakehasi AM. Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition. *Rev Bras Reumatol*. 2016 Feb 11:S0482-5004(16)00020-6. doi: 10.1016/j.rbr.2015.09.008
17. Tello-Winniczuk N, Vega-Morales D, García-Hernandez PA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Arana-Guajardo AC. Value of body mass index in the diagnosis of obesity according to DEXA in well-controlled RA patients. *Reumatol Clin*. 2017;13(1):17-20. doi: 10.1016/j.reuma.2016.02.003
18. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4):426-433. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003
19. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A, et al. Trabecular bone score in female patients with systemic sclerosis: Comparison with rheumatoid arthritis and influence of glucocorticoid exposure. *J Rheumatol*. 2015;42(2):228-235. doi: 10.3899/jrheum.140752
20. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1871-1878. doi: 10.1002/acr.21761
21. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(4):405-411. doi: 10.1111/1756-185X.12242
22. Abbate LM, Stevens J, Schwartz TA, Renner JB, Helmick CG, Jordan JM. Anthropometric measures, body composition, body fat distribution, and knee osteoarthritis in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(7):1274-1281. doi: 10.1038/oby.2006.145
23. Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, Abbott JH, Treharne GJ, Waters DL. Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217462. doi: 10.1371/journal.pone.0217462
24. Jeanmaire C, Mazières B, Verrouil E, Bernard L, Guillemin F, Rat AC. Body composition and clinical symptoms in patients with hip or knee osteoarthritis: Results from the KHOALA cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):797-804. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.012
25. Lee SY, Ro HJ, Chung SG, Kang SH, Seo KM, Kim DK. Low skeletal muscle mass in the lower limbs is independently associated to knee osteoarthritis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166385. doi: 10.1371/journal.pone.0166385
26. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(4):589-595. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565
27. Yun HW, Kim CJ, Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. The assessment of muscle mass and function in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2021;10(16):3458. doi: 10.3390/jcm10163458

**Сорокина А.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

**Демин Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

**Добровольская О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

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

**Торопцова Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

**Феклистов А.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

# Тяжелый миокардит как причина формирования кардиоренального синдрома у больной рефрактерным ревматоидным артритом

З.Ю. Мутовина<sup>1,2</sup>, А.В. Гордеев<sup>1,3</sup>, И.В. Розанова<sup>4</sup>, Е.А. Галушко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

<sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Пехотная, 3

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>4</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A  
<sup>2</sup>City Clinical Hospital N 22, Moscow Healthcare Department 123182, Russian Federation, Moscow, Pekhotnaya str., 3

Согласно современным представлениям, миокардит — это воспалительное заболевание миокарда, диагностируемое на основании общепринятых гистологических, иммунологических, иммуногистохимических критериев. Ранее большинство исследователей считали наиболее распространенным кардиальным внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА) перикардит. Позднее с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца было показано, что миокардит у пациентов с РА не является редким проявлением болезни. В последнее время появляется все больше доказательств того, что воспалительные цитокины при РА могут также вызывать хроническое повреждение миокарда, способствуя развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). В нашем клиническом случае миокардит развился у пациентки с активным рефрактерным РА. Поражение миокарда у нее характеризовалось выраженными эхокардиографическими признаками рестриктивной кардиомиопатии, значительным снижением фракции выброса с развитием сердечной недостаточности, различными нарушениями ритма в сочетании с острым нарушением функции почек, что привело к формированию кардиоренального синдрома (КРС). Полный регресс ревматоидного миокардита и КРС наблюдался на фоне корректно подобранного эффективного лечения рефрактерного РА базисными противовоспалительными препаратами и успешного использования генно-инженерного биологического препарата.

**Ключевые слова:** миокардит, рестриктивная кардиомиопатия, рефрактерный ревматоидный артрит, ренокардиальный синдром, сердечно-сосудистые заболевания

**Для цитирования:** Мутовина ЗЮ, Гордеев АВ, Розанова ИВ, Галушко ЕА. Тяжелый миокардит как причина формирования кардиоренального синдрома у больной рефрактерным ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):495–500.

## SEVERE MYOCARDITIS AS A CAUSE OF THE FORMATION OF CARDIORENAL SYNDROME IN A PATIENT WITH REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS

Zinaida Yu. Mutovina<sup>1,2</sup>, Andrey V. Gordeev<sup>1,3</sup>, Irina V. Rozanova<sup>4</sup>, Elena A. Galushko<sup>3</sup>

According to modern concepts, myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, diagnosed on the basis of generally accepted histological, immunological, immunohistochemical criteria. Previously, most researchers believed that the most common cardiac extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA) is pericarditis. In the last decade, using magnetic resonance imaging (MRI) of the heart, it turned out that myocarditis in patients with rheumatoid arthritis is not a rare manifestation of the disease. Recently, there is increasing evidence that inflammatory cytokines in RA can also directly cause chronic myocardial damage, further contributing to the development of chronic heart failure (CHF). In our clinical case, myocarditis developed in a patient with active refractory rheumatoid arthritis. The myocardial lesion in the patient was characterized by pronounced echocardiographic signs of restrictive cardiomyopathy, a significant decrease in the ejection fraction with the development of heart failure, various rhythm disturbances in combination with acute renal dysfunction, which led to the formation of cardiorenal syndrome (CRS). Complete regression of myocarditis and CRS occurred precisely against the background of effective treatment of refractory rheumatoid arthritis (RA) with basic antirheumatic drugs and the successful use of biological therapy.

**Key words:** myocarditis, restrictive cardiomyopathy, refractory rheumatoid arthritis (RRA), renocardial syndrome, cardiovascular diseases (CVD)

**For citation:** Mutovina ZYu, Gordeev AV, Rozanova IV, Galushko EA. Severe myocarditis as a cause of the formation of cardiorenal syndrome in a patient with refractory rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):495–500 (In Russ.).  
doi: 10.47360/1995-4484-2022-495-500

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения и Международной федерации и общества кардиологов, миокардит — это воспалительное заболевание миокарда, диагностируемое на основании общепринятых гистологических, иммунологических, иммуногистохимических критериев [1]. Патогенез миокардита до конца не изучен. В зависимости от этиологии выделяют следующие механизмы поражения миокарда: прямое цитотоксическое действие повреждающего

агента; вторичный иммунный ответ, который может развиваться как при инфекционном, так и при неинфекционном миокардите; накопление фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), синтетазы оксида азота и других продуктов, которые могут оказывать повреждающее действие на миоциты; нарушение регуляции процессов апоптоза, особенно в случаях развития хронического поражения миокарда. Наиболее часто миокардит возникает в результате вирусных инфекций, хотя воспаление миокарда может быть

<sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>4</sup>Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121356, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

**Контакты:** Гордеев Андрей Викторович, avg1305@yandex.ru  
**Contacts:** Andrey Gordeev, avg1305@yandex.ru

**Поступила** 16.05.2022  
**Принята** 27.06.2022

следствием широкого спектра неинфекционных причин, включая системные аутоиммунные заболевания, среди которых фигурирует и ревматоидный артрит (РА) [2, 3]. В прошлом веке – в эру клинических достижений – большинство исследователей считали перикардит наиболее распространенным кардиальным внесуставным проявлением РА [4, 5].

В последнее десятилетие с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца показано, что миокардит у пациентов с РА встречается не так редко, как считалось ранее. Y. Kobayashi и соавт. [6] при проведении МРТ сердца с отсроченным контрастированием у 18 больных РА без предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний почти в 40% случаев обнаружили признаки неинфекционного поражения миокарда, которые коррелировали с активностью ревматоидного воспаления. Другая группа исследователей у 65% больных неактивным РА при МРТ выявила признаки миокардита, причём у трети из них через 6 недель наблюдалось обострение суставного процесса [7]. N.A.V. Ntusi и соавт. [8] при использовании МРТ сердца с отсроченным контрастированием обнаружили неинфекционное поражение миокарда почти у половины больных РА. Кроме того, у 5% пациентов был диагностирован безболевого инфаркт миокарда, в последующем подтверждённый данными коронароангиографии. Исходя из результатов приведённых выше исследований, можно сделать вывод о том, что субклиническое воспаление миокарда у больных РА встречается нередко. В последнее время появляется все больше доказательств того, что воспалительные цитокины при РА могут также непосредственно вызывать хроническое повреждение миокарда, способствуя развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9]. В частности, повышение концентрации ФНО-α может приводить к ремоделированию миокарда левого желудочка (ЛЖ), его дилатации и дисфункции [10]. Активация рецепторов к ФНО-α может индуцировать повышение уровня металлопротеиназ, что также способствует истончению стенок и дилатации ЛЖ, приводя в свою очередь к прогрессированию ХСН [11, 12]. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, чтобы уточнить распространённость, клиническую значимость и патогенетические механизмы поражения миокарда у больных РА. Приводим собственное наблюдение.

*Пациентка Б., 1940 года рождения, наблюдается отделением нефрологии и ревматологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации с мая 2001 г. по настоящее время по поводу серопозитивного РА.*

*Из анамнеза известно, что летучие боли в суставах (плечевые, шейный отдел*

*позвоночника) беспокоили с 1984 г., однако достоверно начало РА может быть отнесено к 1989 г., когда развился артрит плюснефаланговых суставов левой стопы. К концу 1990 г. появились изменения левого лучезапястного сустава и суставов левого запястья, отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 45 мм/ч, выявлен С-реактивный белок (СРБ) +. В 1991 г. установлен диагноз серопозитивного РА. К июню 1991 г. присоединился артрит правых локтевого и лучезапястного суставов, обоих коленных суставов, затем – височно-нижнечелюстного и плечевого суставов справа, левого голеностопного сустава, тазобедренных суставов. В 1993 г. выявлены асептические некрозы головок обеих бедренных костей, остеолитические головки плюневых и отдельных пястных костей. Наряду с назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) предпринимались попытки лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП): с февраля 1991 г. пациентка принимала сульфасалазин 2 г/сут. – без эффекта; с июня 1991 г. получала комбинированную терапию метотрексатом 7,5 мг/нед. и гидроксихлорохином 200 мг/сут. – без эффекта; с октября 1991 г. назначался циклоспорин, который также не оказал существенного влияния на течение болезни. Летом 1992 г. начато лечение Д-пеницилламином с некоторой положительной динамикой. Однако достоверное улучшение имело место лишь после внутрисуставного введения глюкокортикоидов (ГК), которое проводилось регулярно, не реже 6–8 раз в год, с 1991 г. – главным образом, в коленные, реже – в тазобедренные суставы. С мая 1992 г. назначен преднизолон 10 мг/сут. внутрь, однако через 4 месяца препарат был отменен из-за выявленной язвы двенадцатиперстной кишки. В конце 2000 г. в связи с высокой активностью РА прием преднизолона был возобновлен.*

*В апреле 2001 г. пациентка госпитализирована в хирургическое отделение ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации в связи с желудочно-кишечным кровотечением. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены эрозии и язвы пищевода, язвы в субкардиальном отделе и средней трети желудка 0,8–1 см в диаметре и гигантская язва двенадцатиперстной кишки более 2,5 см в диаметре. Имела место тяжёлая анемия со снижением уровня гемоглобина до 20 г/л, числа эритроцитов – до  $1,5 \times 10^{12}/л$ , гематокрита – до 7%. Проведённая массивная терапия (противоязвенные препараты, компоненты крови, препараты железа и эритропоэтина) позволила существенно улучшить состояние пациентки; достигнуто полное рубцевание язв желудка и двенадцатиперстной кишки, однако продолжение лечения ГК и НПВП стало невозможным. Для коррекции терапии пациентка была переведена в отделение нефрологии и ревматологии.*

Состояние при поступлении расценивалось как среднетяжелое. Больная жаловалась на выраженные боли в плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставах, в меньшей степени – в мелких суставах кистей и стоп, шейном отделе позвоночника, утреннюю скованность продолжительностью 4 часа, значительное ограничение функциональных возможностей из-за болей и грубой деформации суставов.

Объективно: выявлена кахексия. Кожные покровы бледные, чистые. Отмечается отек левой голени, стопы (острый тромбоз глубоких и поверхностных вен левого бедра и голени – от 28.04.2001). В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, 78 в мин; артериальное давление (АД) – 120/70 мм рт. ст. с тенденцией к повышению в дальнейшем. Дизурии нет. Живот безболезненный.

В суставном статусе (рис. 1): местная воспалительная активность выражена в обоих лучезапястных, левых коленном и голеностопном суставах. Грубые деформации за счет подвывихов и деструкции эпифизов большинства костей: плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных суставов, пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, вальгусная деформация пальцев стоп. Сгибательные контрактуры коленных и тазобедренных суставов, 2-го дистального

и 3-го и 4-го проксимальных межфаланговых суставов правой кисти. Значительное ограничение силы сжатия кистей. Выраженная болезненность при пальпации всех суставов и шейного отдела позвоночника. Число припухших суставов – 4, число болезненных суставов – 12. Оценка по HAQ (Health Assessment Questionnaire) – 2,9; по DAS28 (Disease Activity Score) – 8,67; степень активности РА высокая.

СОЭ – 170 мм/ч (по Вестергрену); тромбоциты –  $579 \times 109/л$ ; СРБ++; ревматоидный фактор (РФ) 1:80

Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовый ритм, умеренная тахикардия (92 в мин), редкие суправентрикулярные extrasystoles. Атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени (PQ – 0,3 с).

Выполнены рентгенограммы кистей и тазобедренных суставов (рис. 2).

Возобновлена терапия метотрексатом 5 мг в неделю с планируемым дальнейшим увеличением дозы, начата антирезорбтивная терапия. На фоне лечения состояние оставалось стабильным, болевой синдром несколько уменьшился.

После выписки из стационара больная принимала метотрексат всего 2 недели: оба раза после приема препарата имела место лихорадка до 38–39°, в связи с чем метотрексат отменен; получала только селективные ингибиторы



а



б

Рис. 1. Пациентка Б., внешний вид (а) и рентгенограмма кистей (б)



Рис. 2. Пациентка Б., рентгенограммы тазобедренных суставов

циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). В течение последующего года (2002 г.) состояние ухудшилось, в первую очередь — за счет появления признаков недостаточности кровообращения: нарастали периферические отеки, появились одышка, тенденция к гипотонии, слабость, головокружение. Кроме того, нарастала анемия, уровень гемоглобина снизился до 42 г/л при отсутствии диспепсии, болей в животе, нормальной окраске кала.

При повторной госпитализации в отделение ревматологии (март 2003 г.) преобладали жалобы на слабость, головокружение, одышку при минимальной нагрузке, отеки. Имели место признаки высокой активности РА с внесуставными проявлениями. Отмечался артрит локтевых, лучезапястных, коленных суставов, утренняя скованность в течение 2 часов, эпизоды субфебрилитета, ревматоидные узелки в затылочной области, на задней поверхности левых локтевого и лучезапястного суставов, появление геморрагических высыпаний на коже туловища и конечностей, обильные кровотечения из носа; обнаружена перфорация носовой перегородки с корочками по краям, эписклерит левого глаза. По данным лабораторных исследований: СОЭ — 170 мм/ч; тромбоциты —  $610 \times 1003$ /мкл; РФ — 1:512. Имела место микроцитарная анемия (гемоглобин — 44 г/л, эритроциты — 2,5 млн в мкл, гематокрит — 14,4%); при ЭГДС выявлена глубокая язва желудка до 1,5 см в диаметре.

Однако в клинической картине, помимо геморрагического синдрома, отчетливо преобладали, определяя прогноз, признаки поражения почек и сердечно-сосудистой системы: анасарка — выраженные отеки подкожной жировой клетчатки верхних и нижних конечностей, поясницы, гидроторакс, гидроторакс (650 мл), застойные хрипы в нижних отделах легких; гипотония 85/40 мм рт. ст.; синусовая тахикардия 120–130 в мин. В дальнейшем появились пароксизмы фибрилляции предсердий; олигоурия — суточный диурез 300–400 мл, концентрация мочевины в сыворотке — 38 ммоль/л, креатинина — 147 мкмоль/л, калия — 5,4 ммоль/л. Большая переведена в отделение кардиоревматологии.

При эхокардиографии (Эхо-КГ) выявлен выпот в перикарде около 600 мл; фракция выброса (ФВ) — 49%; объем левого предсердия (ОЛП) — 111 мл; объем правого предсердия (ОПП) — 86 мл; конечный диастолический размер ЛЖ — 4,6 см; митральная регургитация 2-й степени; трикуспидальная регургитация 2–3-й степени; признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии — около 53 мм рт. ст.); значительное снижение сократимости правого желудочка. Признаки диастолической дисфункции ЛЖ (значительное преобладание раннего диастолического наполнения, резкий спад скорости раннего диастолического наполнения и укорочение времени изволюмического расслабления ЛЖ) указывали на нарушения рестриктивного характера. Подобные изменения позволили предполагать амилоидоз сердца, несмотря на отсутствие более специфичных для него признаков, таких как гипертрофия стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки различной экзогенности, утолщение створок клапанов. Кроме того, при биопсии подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта и десны отложения амилоидных масс выявлено не было.

При суточном мониторинге ЭКГ в ночное время отмечались эпизоды синдрома Фредерика с числом сердечных сокращений (ЧСС) 35–40 в мин. Больной была выполнена полисомнография, выявлены выраженные нарушения дыхания во сне (обструктивное сонное апноэ), рекомендована БиПАП-терапия, достигнута положительная динамика.

Выставлен диагноз кардиоренального синдрома, вероятно, смешанного типа (1-й и 2-й типы — обострение сердечной недостаточности на фоне ХСН в сочетании с острым повреждением почек на фоне предшествующей хронической болезни почек (ХБП)); рестриктивная кардиомиопатия; ХСН, 3-й функциональный класс по NYHA; декомпенсация (гидроторакс, гидроторакс, анасарка); трепетание предсердий правильной формы; тахисистолия; ХБП 3А стадии, обострение — преренальная олигурическая острая почечная недостаточность (ОПН); обструктивное апноэ сна.

В качестве причины выявленной кардиомиопатии, кроме амилоидоза сердца, обсуждались аритмогенная дисплазия правого желудочка, кардиомиопатия вследствие анемии, вследствие синдрома обструктивного сонного апноэ. Однако более вероятным представлялось вторичное поражение миокарда на фоне РА — миокардит, при котором основные гемодинамические нарушения носили характер диастолической дисфункции (рестриктивный тип).

Пациентке проводилась кардиальная терапия, включающая петлевые диуретики, спиронолактон, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальциевых каналов; а также гемостатическая и противоанемическая терапия (переливание свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, препараты эритропоэтина, железа); продолжалось противовоспалительное лечение. Состояние пациентки стабилизировалось.

Течение РА расценено как рефрактерное. В связи с сохраняющейся воспалительной активностью (артрит коленных и лучезапястных суставов, ревматоидные узелки, высокие лабораторные показатели воспалительной и иммунологической активности) начата терапия лефлуномидом 20 мг ежедневно. На фоне лечения отмечалось существенное улучшение с исчезновением воспалительных болей в суставах, за исключением тазобедренных, утренней скованности, объективных признаков артрита. При очередной госпитализации в октябре 2003 г. (после 6 месяцев лечения лефлуномидом) констатировано отсутствие воспалительных изменений суставов, а также нормализация лабораторных показателей воспаления: СОЭ — 4–15 мм/ч; тромбоциты —  $248 \times 103$ /мкл; нормализация уровня креатинина и мочевины СРБ сыворотки; повышение уровня гемоглобина до 13,5 г/100 мл, эритроцитов — до  $5,22 \times 106$ /мкл. Уменьшились признаки сердечной недостаточности: исчезла одышка, отеки, выпот в перикарде, уменьшился объем полостей сердца, нормализовалась ФВ, регрессировали эхокардиографические признаки рестриктивной диастолической дисфункции, однако сохранялась гипотония (90–110/50–70 мм рт. ст.) и трепетание предсердий с ЧСС 100–110 в мин.

Состояние пациентки продолжало улучшаться: в начале 2005 г. спонтанно (без специфической антиаритмической терапии) восстановился устойчивый синусовый ритм, отмечалась дальнейшая положительная динамика по Эхо-КГ, нормализовалось АД. Следует отметить, что в этот период впервые при биопсии подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки выявлено отложение амилоида.

С января 2009 г. отмечено очередное ускользание эффекта противоревматической терапии, обострение артрита, увеличение воспалительной активности и иммунологических изменений. Предпринята попытка комбинирования лефлуномида с сульфасалазином — без эффекта. В связи с высокой активностью РА и исчерпанными возможностями традиционной терапии синтетическими БПВП к лечению добавлен генно-инженерный биологический препарат (ГИБП).

С 2010 г. пациентка получала ритуксимаб по стандартной схеме — курсы из 2 введений по 1000 мг с интервалом в 2 недели каждые 6 месяцев в комбинации с лефлуномидом 20 мг/сут.; после 1-го курса в феврале 2010 г. отмечен выраженный положительный клинический эффект с исчезновением признаков активности РА, сохранявшийся и в дальнейшем. С 2011 г. и по настоящее время терапия ритуксимабом проводится в поддерживающей дозе 1000 мг в год, продолжается терапия лефлуномидом по 20 мг/сут. Сохраняется клиничко-лабораторная ремиссия ранее рефрактерного РА (в 2018 г. оценка по DAS28 составила 2,1). На контрольной Эхо-КГ (2019 г.): ФВ — 52%; размеры полостей желудочков в норме; ОПП увеличен до 109 мл, ОЛП — до 145 мл; конечно-диастолический объем ЛЖ — 100 мл; конечно-систолический объем ЛЖ — 50 мл. Утолщения стенок ЛЖ более 1,1 см не выявлено. Нарушения локальной сократимости ЛЖ нет. Незначительная легочная гипертензия. Клиничко-лабораторных проявлений поражения почек нет.

Дебют миокардита в нашем клиническом наблюдении отмечался как раз в то время, когда МРТ для диагностики состояния миокарда еще не использовалась в широкой клинической практике. Однако полный регресс этого внесуставного проявления РА был достигнут на фоне эффективного контроля системного воспаления с помощью БПВП, что, безусловно, доказывает связь воспаления миокарда у нашей пациентки с активностью РА. Поражение миокарда у больной характеризовалось выраженными эхокардиографическими признаками рестриктивной кардиомиопатии, значительным снижением ФВ с развитием ХСН (и эпизодами ее обострения), различными нарушениями ритма на фоне рефрактерного РА, тяжелой анемии вследствие индуцированных ГК и НПВП рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений, что заставило проводить дифференциальный диагноз со вторичным амилоидозом сердца, «анемическим» сердцем и другими некоронарогенными ишемическими повреждениями миокарда.

В современном понимании КРС — это патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого [13]. В описанной клинической ситуации, вероятнее всего, имеет место КРС I типа (хотя нельзя полностью исключить и сочетание I и II типов КРС) — тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности), которое привело к острому повреждению почек. Развитие острого повреждения почек при I типе КРС обусловлено прежде всего нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса, как у нашей больной, и/или значительного повышения центрального венозного давления [14]. Гипоперфузия почек в лучшем случае приводит к развитию обратимой преренальной ОПН или, если эпизод гипоперфузии продолжителен

и глубок, — к ишемическому некрозу эпителия почечных канальцев. При острой декомпенсации ХСН КРС развивается в 24–45% случаев [15].

Несмотря на то, что у пациентки имеется системное заболевание (РА с системными проявлениями), наличие у нее КРС V типа (вторичный КРС) маловероятно. Следует подчеркнуть, что, хотя патогенетические механизмы «вторичного» КРС и имеют схожие черты [16], все же патофизиология КРС V типа во многом зависит от основного ревматического заболевания, временных рамок развития патологических процессов и особенностей специфического поражения почек и миокарда при конкретной нозологии [13].

Таким образом, эффективный контроль ранее рефрактерного ревматоидного воспаления с помощью синтетических БПВП, а в последующем и с добавлением ГИБП, позволил добиться положительной динамики со стороны как суставного статуса, так и внесуставных проявлений РА (ревматоидные узлы, проявления васкулита — кожное поражение, повторные тяжелые носовые кровотечения с формированием перфорации носовой перегородки, кахексия, субфебрильная лихорадка), успешно купировать все клинические и эхокардиографические проявления миокардита. Наиболее впечатляющей является положительная динамика со стороны сердца (а вслед за ним — и со стороны почек). При контрольных Эхо-КГ в настоящее время выявляются лишь свойственные возрасту пациентки изменения, и ничто не указывает на перенесенную катастрофу.

Летальность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, по-прежнему, является доминирующей в структуре смертности больных РА. Без понимания механизмов взаимного влияния мультиморбидных состояний [17] и системного воспаления невозможно сформулировать верную стратегию лечения таких пациентов. Это важно еще и потому, что к настоящему времени практически отсутствуют публикации, посвященные изучению КРС у больных РА [18].

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Статья подготовлена в рамках научной темы «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» (№ АААА-А19-119021190149-0). Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch V, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-842. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841
- Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133-140. [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(2):133-140 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140

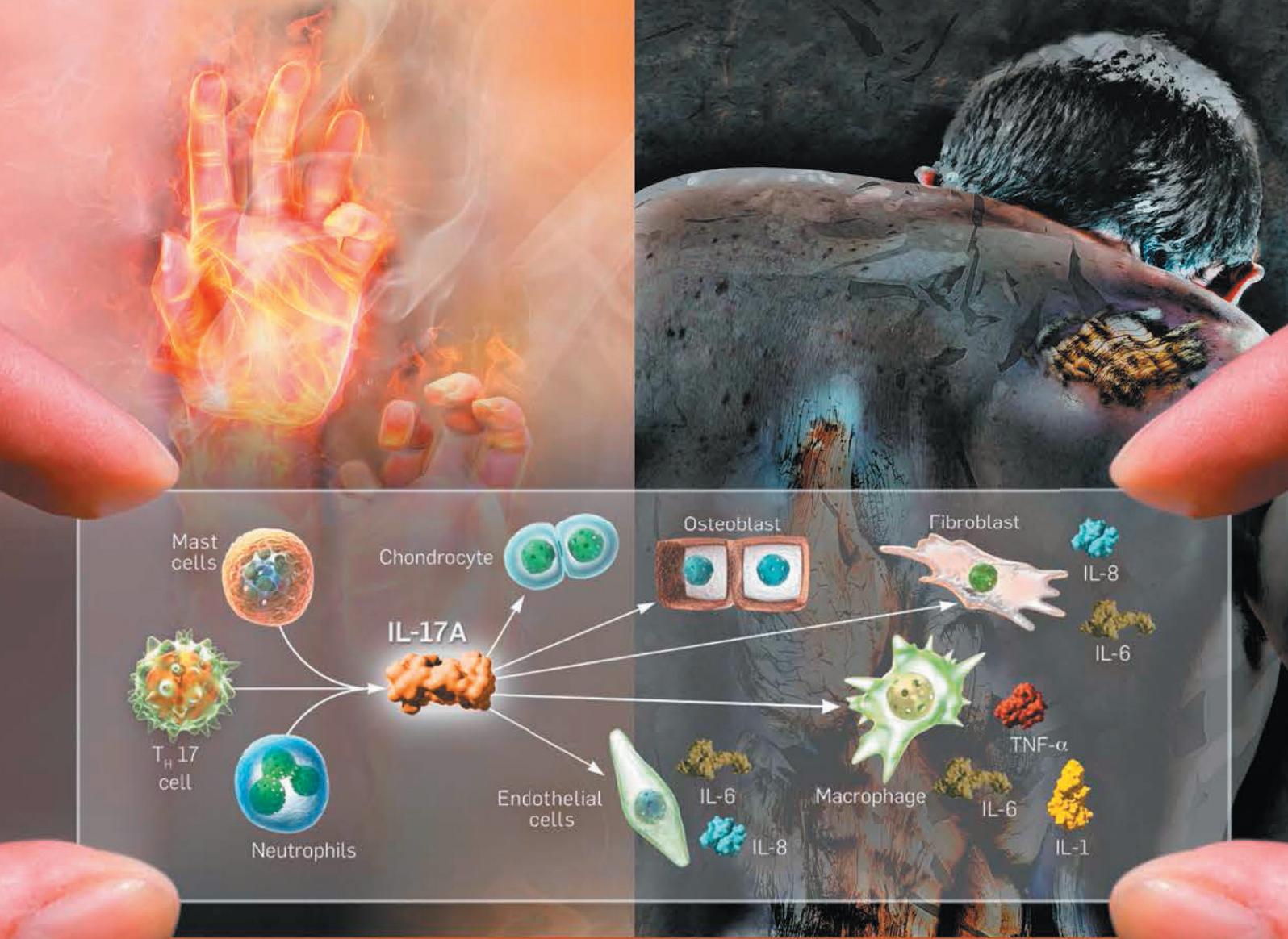
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2648, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehs210
4. Немчинов ЕН, Крель АА. Ревматоидное поражение сердца. *Терапевтический архив*. 1986;12:126-134. [Nemchinov EN, Krel AA. Rheumatoid heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1986;12:126-134 (In Russ.)].
5. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):668-674. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.668
6. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, Yokoe I, Nakajima Y, Bathon JM, et al. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: A pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R171. doi: 10.1186/ar3131
7. Mavrogeni S, Bratis K, Sfendouraki E, Papadopoulou E, Kolovou G. Myopericarditis, as the first sign of rheumatoid arthritis relapse, evaluated by cardiac magnetic resonance. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013;12(3):206-211. doi: 10.2174/1871528111312030008
8. Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, et al. Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis: Insights from CMR T1 mapping. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):526-536. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.12.025
9. Puntmann VO, Taylor PC, Barr A, Schnackenburg B, Jahnke C, Paetsch I. Towards understanding the phenotypes of myocardial involvement in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: A magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):528-535. doi: 10.1093/rheumatology/kep426
10. Bradham WS, Bozkurt B, Gunasinghe H, Mann D, Spinale FG. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and myocardial remodeling in progression of heart failure: A current perspective. *Cardiovasc Res*. 2002;53(4):822-830. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00503-x
11. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*. 2000;102(16):1944-1949. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1944
12. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354(9194):1932-1939. doi: 10.1016/s0140-6736(99)05246-0
13. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
14. Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2886-2891. doi: 10.1681/ASN.2006010063
15. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: Results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006;27(10):1216-1222. doi: 10.1093/eurheartj/ehi859
16. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: Clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs*. 2008;31(1):1-2. doi: 10.1177/039139880803100101
17. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362-365. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-365 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
18. Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019;13(3):82-86. [Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):82-86 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-3-82-86

Мутовина З.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>

Гордеев А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Розанова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-1070>

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>



# ИЛ-17 - ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите<sup>1,2</sup>

Важно помнить:

- ИЛ17 - ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА<sup>3-7</sup>
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения<sup>8</sup>
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА<sup>9-11</sup>

\* 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://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, Poddubny 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.

