



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

60 лет



- **Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6)**
- **Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии**
- **Хроническая посттравматическая боль: ревматологические и ортопедические аспекты**

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2022;
60(5)

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(5):501–612
© 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 30.10.2022
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

| | |
|---|-----|
| Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6) | 505 |
| <i>Е.Л. Насонов, Е. Файст</i> | |

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

| | |
|---|-----|
| Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии | 519 |
| <i>А.М. Лиля, Е.А. Галушко, А.С. Семашко</i> | |

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

| | |
|--|-----|
| Хроническая посттравматическая боль: ревматологические и ортопедические аспекты. | 526 |
| <i>А.Е. Каратеев, В.А. Нестеренко, М.А. Макаров, А.М. Лиля, П.Е. Дудникова</i> | |
| Патогенетическое обоснование назначения менопаузальной гормонотерапии при системной склеродермии | 538 |
| <i>Т.С. Паневин, Л.П. Ананьева</i> | |

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|---|-----|
| Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой | 546 |
| <i>Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, А.А. Шумилова, К.С. Нурбаева, М.В. Черкасова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов</i> | |
| ИЛ-31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом. | 554 |
| <i>Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, Н.Е. Абайтова, Н.Ю. Левшин, О.П. Речкина, Е.А. Леонтьева, А.С. Авдеева, А.С. Артюхов, Е.Л. Насонов</i> | |
| Субклиническая дисфункция левого желудочка и уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ревматоидным артритом | 560 |
| <i>И.Г. Кириллова, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, М.Е. Диатроптов, Е.Л. Насонов</i> | |
| Нутритивный статус у больных ревматоидным артритом: есть ли связь с саркопеническим фенотипом состава тела? | 566 |
| <i>О.В. Добровольская, Н.В. Демин, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, А.Ю. Феклистов</i> | |
| Костная резорбция на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, позитивных по основным иммунологическим маркерам. | 573 |
| <i>П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, Е.Л. Насонов</i> | |
| Результаты двухлетнего наблюдения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» когорты больных ранним псориатическим артритом. | 580 |
| <i>Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, Е.Е. Губарь, П.О. Трemasкина, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов</i> | |
| Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом | 587 |
| <i>Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес</i> | |

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

| | |
|--|-----|
| Интраоперационная картина поражения тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите: данные ретроспективного анализа. | 594 |
| <i>А.О. Дубинин, А.Э. Храмов, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, Е.И. Бялик</i> | |

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

| | |
|---|-----|
| Случай успешного применения сарилумаба при вторичном амилоидозе почек у пациентки с ревматоидным артритом | 599 |
| <i>Л.А. Смирнова, О.В. Симонова, Е.Н. Сухих, А.О. Шляева</i> | |
| Клинический случай применения олокизумаба у пациента с диффузной формой системной склеродермии | 603 |
| <i>Е.С. Кувардин, Д.Ю. Андреев, П.А. Ястребов, В.Ю. Мячикова, Д.В. Буханова, Д.В. Карпова, К.Н. Маликов, М.Ю. Самсонов, А.Л. Маслянский</i> | |

| | |
|--|-----|
| Проблемы терапии ревматоидного артрита и перспективы применения ингибитора ИЛ-1 (Анакинра). (Резолюция Экспертного Совета, 19 мая 2022 г.) | 609 |
|--|-----|

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6) 505
Evgeny L. Nasonov, Eugen Feist

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: research perspectives in rheumatology 519
Alexander M. Lila, Elena A. Galushko, Anna S. Semashko

REVIEWS AND LECTURES

- Chronic post-traumatic pain: rheumatological and orthopedic aspects. 526
Andrey E. Karateev, Vadim A. Nesterenko, Maxim A. Makarov, Alexander M. Lila
- Pathogenetic rationale for prescribing menopausal hormone therapy for systemic sclerosis 538
Taras S. Panevin, Lidia P. Ananyeva

ORIGINAL RESEARCH

- Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus 546
Fariza A. Cheldieva, Tatiana M. Reshetnyak, Anastasiia A. Shumilova, Kamila S. Nurbaeva, Mariya V. Cherkasova, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov
- IL-31 and IL-33 in rheumatoid arthritis patients. 554
Natalia A. Lapkina, Andrey A. Baranov, Natalia E. Abaytova, Nikolay Yu. Levshin, Olga P. Rechkina, Elena A. Leontyeva, Anastasia S. Avdeyeva, Alexander S. Artyukhov, Evgeny L. Nasonov
- Subclinical left ventricular dysfunction and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with rheumatoid arthritis 560
Irina G. Kirillova, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Mikhail E. Diatroptov, Evgeny L. Nasonov
- Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis: is there an association with the sarcopenic phenotype of body composition? 566
Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova, Alexey Yu. Feklistov
- Bone resorption during therapy with denosumab in patients with rheumatoid arthritis, positive for the main immunological markers 573
Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Evgeny L. Nasonov
- 2-years outcomes of the treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis 580
Elena Yu. Loginova, Tatiana V. Korotaeva, Elena E. Gubar, Polina O. Tremaskina, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov
- Results of two-year follow-up of patients with coxitis and axial spondyloarthritis. The effect of therapy on the progression of coxitis. Part II. 587
Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes

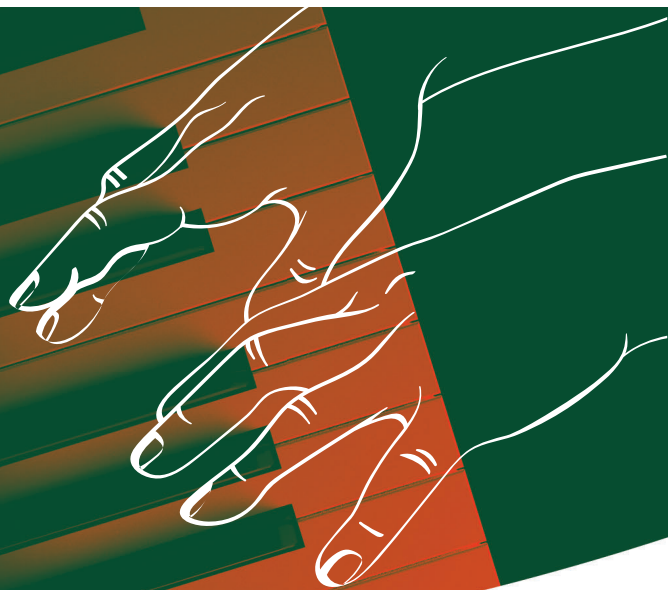
RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Intraoperative picture of hip joint lesion in ankylosing spondylitis: data from a retrospective analysis 594
Aleksey O. Dubinin, Alexander E. Khramov, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Evgeny I. Bialik

CLINICAL OBSERVATION

- Case of successful use of sarilumab in secondary renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis 599
Lyudmila A. Smirnova, Olga V. Simonova, Ekaterina N. Sukhikh, Anastasia O. Shilyaeva
- Clinical case of olokizumab treatment in a patient with diffuse systemic sclerosis 603
Evgeniy S. Kuvardin, Dmitry Yu. Andreev, Pavel A. Yastrebov, Valentina Yu. Myachikova, Daria V. Bukhanova, Daria V. Karpova, Kirill N. Malikov, Mikhail Yu. Samsonov, Alexey L. Maslyanskiy
- Problems in the treatment of rheumatoid arthritis and prospects for the use of an IL-1 inhibitor (Anakinra). (Resolution of the Expert Council, May 19, 2022) 609

Искусство
в каждом
движении



Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

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

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

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

ИЛ-интерлейкины

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

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

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

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

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGIYA_19.01.2022.

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





АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ² И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ⁴



**ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ⁵



**90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁶



BIOTENNOS

ALFLUTOP.RU
ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, к.6,
тел. +7 (495) 150-24-711.

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювиа Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российский розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕрhMRA). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматология. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПН⁰012210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН⁰012210/01 gfs.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ*

40%

пациентов достигли ASAS40 на 16 неделе терапии**

45%

пациентов достигли частичной ремиссии ASAS через год терапии**

80%

пациентов достигли отсутствия активности/умеренной активности АС по BASDAI и ASDAS-СРБ через год терапии**

УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ**

*ИЛ-17 — цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите. Gravallesse EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

**Data on file. BCD-085-5/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение блещенного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

• Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
• Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
• Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

АС — анкилозирующий спондилит.

ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного АС согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS).

ASAS частичная ремиссия — наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.

BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.

ASDAS-СРБ — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчете С-реактивный белок.

Особые указания:

• Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

• Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

• При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

• Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.

• Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!

Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFL.00020.27.03.2020

BIOSCAD
Biotechnology Company



Мощный провоспалительный цитокин¹

IL-1** играет фундаментальную роль в развитии многих аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний²

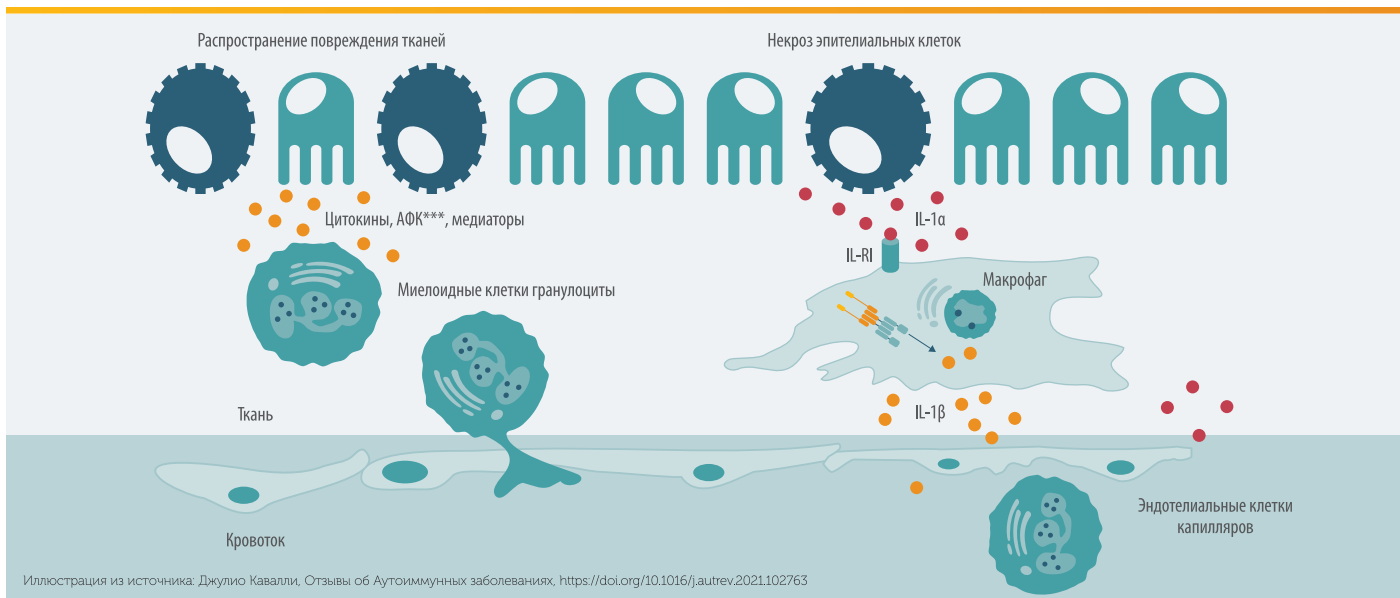


Иллюстрация из источника: Джулио Кавалли, Отзывы об Аутоиммунных заболеваниях, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102763>

** 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-1Rα¹. *** АФК — активные формы кислорода.

IL-1α и IL-1β
представители
семейства IL-1**¹



Играют важную роль в местном и системном воспалении^{3,4}



Являются ключевым звеном патогенеза аутовоспалительных заболеваний: ССЛ, КАПС, а также играют важную роль в развитии сЮИА, болезни Стилла взрослых, ревматоидного артрита²⁻⁴

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. (Розен-Вольф и Рубартелли. Цитокины в аутовоспалении. В: Аутовоспаление монография. Спрингер; 2019, с. 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. (Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77). 3. Palomo J, et al. Cytokine. 2015;76(1):25-37. (Паломо Дж. и др. Цитокин. 2015;76(1):25-37). 4. Garlanda C, et al. Immunity. 2013;39:1003-1018. (Гарланда К. и др. Иммунитет. 2013;39:1003-1018). 5. Dinarello CA. Immunol Review. 2018;281(1):8-27. (Динарелло К. Обзоры иммунологии. 2018;281(1):8-27).

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

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

Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

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

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru
Contacts: Yevgeniy Lvovich Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 19.09.2022
Принята 23.09.2022

Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6)

Е.Л. Насонов^{1,2}, Е. Файст³

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА и других ИВРЗ, большое внимание уделяется роли интерлейкина (ИЛ) 6. Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ) — тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем сарилумаба (САР), блокирующих клеточные эффекты этого цитокина, относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI века. Особое внимание привлекают гуманизированные мАТ к ИЛ-6 — олокизумаб (ОКЗ), разработанные Российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с UCB Pharma. В обзоре рассматриваются новые данные, касающиеся эффективности и безопасности ОКЗ при РА и перспективы применения ОКЗ в ревматологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, интерлейкин-6, ингибиторы интерлейкина-6, тоцилизумаб, олокизумаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505–518.

THE PROSPECTS OF INTERLEUKIN-6 INHIBITION IN RHEUMATOID ARTHRITIS: OLOKIZUMAB (NOVEL MONOCLONAL ANTIBODIES TO IL-6)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Eugen Feist³

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs) manifested with progressive destruction of joints, systemic inflammation of visceral organs and a wide range of co-morbidities associated with chronic inflammation. Among the cytokines involved in the pathogenesis of RA and certain other IMRDs, the role of interleukin (IL) 6 is of special interest. The introduction of mAbs tocilizumab (TCZ) and later sarilumab (SAR), both blocking the receptor of this cytokine, into clinical practice was an important achievement in the treatment of IIRDs at the beginning of the 21st century. As a novel approach in the treatment of RA, the humanized mAb against IL-6 olokizumab (OKZ) is in development by the Russian company R-PHARM under the license agreement with UCB Pharma. The review examines new data on efficacy and safety of OKZ in RA and the prospects of its use in rheumatology.

Keywords: rheumatoid arthritis, biological agents, interleukin-6, interleukin-6 inhibitors, tocilizumab, olokizumab.

For citation: Nasonov Ye. L., Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(5):505–518.

doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2, 3]. В начале XXI века, благодаря расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза РА, для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов [3–5]. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки,

блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов и новые синтетические препараты (так называемые «малые молекулы»), интерферирующие с внутриклеточными сигнальными белками, регулирующими синтез медиаторов воспаления. Наряду с разработкой новых лекарственных препаратов совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции «Лечение до достижения цели — Treat to Target» [6, 7], которая базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), а при необходимости — ГИБП, начиная с дебюта болезни («окно возможности») [8]. Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих

пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения [9]. Это определяется гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза РА как в дебюте, так и в процессе прогрессирования заболевания, затрудняющими персонализацию терапии пациентов.

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА (и других ИВРЗ), большое значение придают интерлейкину (ИЛ) 6 [10–15]. Внедрение в клиническую практику мАТ – тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем сарилумаба (САР), блокирующих «провоспалительные» эффекты этого цитокина, относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI века [12, 13].

Напомним, что ИЛ-6 представляет собой белок с молекулярной массой 26 kDa, состоит из 184 аминокислот с 2 N-гликозилированными участками и 4 цистеиновыми остатками. Биологические эффекты и молекулярные механизмы действия ИЛ-6, который функционирует как плейотропный аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов (развития всех форм острого и хронического воспаления, координации врожденного и приобретенного иммунитета, метаболизма, нейродегенерации, онкогенеза и др.), определяются его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию различных «иммунных» и «не иммунных» клеток организма человека [11]. Синтез ИЛ-6 осуществляется преимущественно миелоидными клетками (макрофагами, дендритными клетками) и регулируется различными факторами транскрипции (nuclear factor kappa B и др.), которые активируются провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-17 и др.), патогенами, распознающими Толл-подобные рецепторы (TLR), и контролируются микроРНК, РНК-связывающими белками (Roquin, Arid5a), РНКазой (Regnase-1), факторами регуляции циркадных ритмов. Физиологическая концентрация ИЛ-6 очень низкая (1–5 пг/мл), но на фоне воспалительных заболеваний (РА и другие) или инфекции (сепсис, COVID-19) быстро увеличивается до мкг/мл. Плейотропные характеристики ИЛ-6 определяются несколькими факторами. Во-первых, для передачи внутриклеточного сигнала ИЛ-6 сперва должен связаться с α цепью гетеродимерного ИЛ-6 рецептора (Р) (CD126, молекулярная масса 80 kDa), образуя комплекс, ассоциирующийся с сигнальным ко-рецептором, представляющим собой трансмембранный белок gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ-6Р β). Во-вторых, ИЛ-6Р α экспрессируется на мембранах ограниченного числа клеток (гепатоцитах, нейтрофилах, моноцитах, адипоцитах, миоцитах и некоторых популяциях лимфоцитов), в то время как gp130 присутствует на мембранах подавляющего большинства клеток организма человека. Таким образом, ИЛ-6 обладает высокой афинностью к ИЛ-6Р α и реагирует с gp130 только в составе комплекса ИЛ-6-ИЛ-6Р α . Существование ИЛ-6Р как в трансмембранной (мИЛ-6Р), так и растворимой (р) формах (рИЛ-6Р), определяет 3 основные формы сигнализации ИЛ-6: *классическая сигнализация (classical signaling)*, *транс-сигнализация (trans-signalling)* и *транс-презентация (trans-presentation)* или *кластерная сигнализация*. *Классическая сигнализация* опосредуется связыванием ИЛ-6 с мИЛ-6Р, а *транс-сигнализации* – формированием комплекса ИЛ-6-рИЛ-6Р, напрямую связывающегося с gp130 на клетках, не экспрессирующих мИЛ-6Р. Механизм транс-презентации заключается в том, что ИЛ-6 связывается ИЛ-6Р α на мембране специализированных дендритных клеток

и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток. Именно этот механизм определяет участие ИЛ-6 (наряду с ИЛ-23) в формировании «патогенной» субпопуляции Th17-клеток. Все пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) – STAT 1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, а также PI3K (Phosphoinositide 3-kinases), MAPK (mitogen-activated protein kinase), AMPK (AMP-activated protein kinase), регулирующих синтез широкого спектра биологически активных медиаторов. Поскольку рИЛ-6Р образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого Zn²⁺ металлопротеиназой ADAM-17/10 (A Disintegrin and Metalloproteinase domain), в меньшей степени альтернативного сплайсинга информационной РНК гена ИЛ-6, активирующейся в ответ на воспалительные и инфекционные стимулы, полагают, что транс-сигнализация (и транс-презентация) вовлечены в развитие «провоспалительных» эффектов ИЛ-6, в то время как классическая сигнализация в большей степени участвует в физиологической регуляции гомеостаза и воспаления. Интересно, что ADAM-17 участвует в онкогенезе (регулирует образование лигандов для рецептора эпидермального фактора роста) и аутоиммунитете (расщепление трансмембранного фактора некроза опухоли и его поступление в циркуляцию).

Наряду с участием в развитии воспаления ИЛ-6 проявляет широкий спектр системных метаболических и гомеостатических эффектов (вне зон развития воспаления), которые напрямую или опосредованно участвуют в иммунопатогенезе РА, других ИВРЗ и развитии коморбидной патологии. Данные, касающиеся спектра патогенетических эффектов ИЛ-6 и возможности их коррекции ингибиторами ИЛ-6, суммированы в таблице 1.

В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как ИЛ-6Р, так и самого ИЛ-6. Наиболее хорошо охарактеризованными из них являются тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные мАТ к ИЛ-6Р [16, 17], сарилумаб (САР) (Sarilumab, Kevzara) – человеческие мАТ к ИЛ-6Р [18, 19]. К мАТ, блокирующим активность самого ИЛ-6, относятся человеческие мАТ сирукумаб (sirukumab) [20, 21] и гуманизированные мАТ – клазакизумаб (clazakizumab) [22].

Особое внимание привлекают гуманизированные мАТ к ИЛ-6 – олокизумаб (ОКЗ), разработанные российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с UCS Pharma [23]. Период полувыведения препарата составляет 31 день, биодоступность 65%, объем введения при подкожной инъекции составляет < 1 мл (0,4 мл=64 мг).

Для понимания механизма действия ОКЗ следует напомнить, что ИЛ-6 содержит 3 консервативных конформационных эпитопа: сайт I, сайт II, сайт III. Сайт I участвует в образовании комплекса ИЛ-6 с ИЛ-6Р, сайт 2 – композитный эпитоп, взаимодействующий с цитокин-связывающим гомологичным участком gp130 с формированием тримерного комплекса ИЛ-6Р – ИЛ-6 – gp130. Последующее взаимодействие сайта III ИЛ-6 с gp130, состоящим из 2-х тримеров ИЛ-6Р – ИЛ-6 – gp130, приводит к формированию биологически активного гексамерного сигнального комплекса, активирующего JAK-STAT. ОКЗ, специфически связывающийся с сайтом 3, ограничивает способность ИЛ-6 формировать гексамерный комплекс, и тем самым блокирует активацию сигнального пути JAK-STAT [13, 23] (рис. 1).

Общая характеристика основных ингибиторов ИЛ-6 при РА представлена в таблице 2.

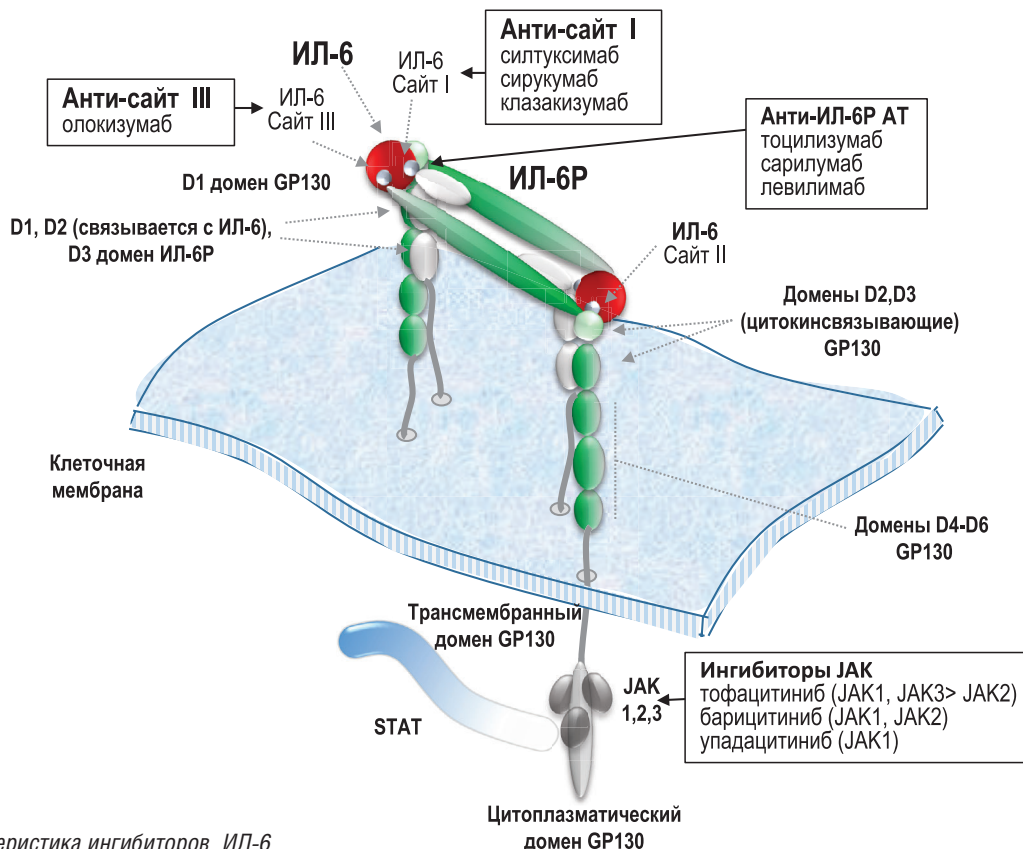


Рис. 1. Характеристика ингибиторов ИЛ-6

Таблица 1. Плейотропные эффекты ИЛ-6, потенциально участвующие в патогенезе РА и сопутствующих коморбидных заболеваний [24–26]

| Эффекты | Патогенетическое значение | Влияние ингибиции ИЛ-6 |
|---|--|---|
| <p>Иммунные</p> <p><u>Провоспалительные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Усиление дифференцировки В-клеток и синтез антител Созревание плазмобластов в плазматические клетки (совместно с ИЛ-10) Дифференцировка фолликулярных Тх-клеток (совместно с ИЛ-21 и ИЛ-23), активирующих В-клетки в ростковых центрах Дифференцировка Т-клеток в направлении Th2 и Th17 (совместно с ТФРβ и ИЛ-23), подавление Th1 и Treg Активация эффекторных функций CD8+ цитотоксических Т-клеток Позитивная и негативная регуляция синтеза острофазовых белков (СРБ, SSA, фибриноген и др.) и температуры тела <p><u>Антивоспалительные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Регуляция трафика нейтрофилов в зону воспаления, подавление синтеза хемокинов и апоптоз нейтрофилов Ингибция синтеза провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ-1β), усиление синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1Ra) Поляризация макрофагов в направлении M2, обладающих супрессивными свойствами (торможение активации и пролиферация CD4+ лимфоцитов, образование активированных Т-клеток) | <ul style="list-style-type: none"> Развитие хронического синовита и пролиферации фибробластоподобных синовиоцитов, усиление ангиогенеза Защита от бактериальных, грибковых и вирусных инфекций Амилоидоз, лихорадка | <ul style="list-style-type: none"> Подавление системного и локального воспаления и иммунных нарушений Увеличение риска инфекционных осложнений Снижение риска развития амилоидоза; нормализация температуры тела Недостаточная эффективность и развитие резистентности к терапии? |
| <p>Мышечно-скелетные</p> <p><u>Катаболические</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Индукция дифференцировки остеоцитов (индукция синтеза RANKL) Разрушение мышечных волокон <p><u>Анаболические</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Гипертрофия скелетной мускулатуры путем усиления пролиферации и дифференцировки сателлитных клеток | <ul style="list-style-type: none"> Разрушение хряща, развитие костных эрозий и потери костной ткани Ревматоидная кахексия | <ul style="list-style-type: none"> Замедление прогрессирования деструкции хряща, образования костных эрозий, стабилизация МПКТ Увеличение мышечной массы на фоне физических упражнений |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Гематологические</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция синтеза гепсидина (гормоноподобный пептид), ингибирующего абсорбцию железа • Активация мегакариоцитопоэза путем усиления экспрессии тромбопоэтина в гепатоцитах • Усиление миграции нейтрофилов в сторону ИЛ-8 экспрессирующих клеток | <ul style="list-style-type: none"> • Анемии воспаления • Тромбоцитоз • Транзиторная нейтропения | <ul style="list-style-type: none"> • Коррекция анемии воспаления • Снижение числа тромбоцитов |
| <p>Нейрональные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дисрегуляция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник (продукция кортизола) • Усиление экспрессии gp130 на клетках нейронов задних рогов спинного мозга. | <ul style="list-style-type: none"> • Депрессия, усталость, нарушение сна, аппетита • Гиперальгезия | <ul style="list-style-type: none"> • Улучшение показателей, отражающих качество жизни пациентов |
| <p>Сердечно-сосудистые и эндокринные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активация эндотелиальных клеток, нарушение метаболизма липидов и углеводов | <ul style="list-style-type: none"> • Атеросклероз, резистентность к инсулину, риск развития сахарного диабета | <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение концентрации липидов • Нормализация эндотелий-зависимой вазодилатации и жесткости артериальной стенки • Снижение концентрации HbA1c, стабилизация концентрации глюкозы • Увеличение массы тела |

Примечание: RANKL – receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; HbA1c – glycosylated hemoglobin A1c; СРБ – С-реактивный белок; SAA – Serum amyloid A.

Таблица 2. Основные характеристики ингибиторов ИЛ-6

| Характеристика | Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6 | | |
|--|--|---|---|
| | Тоцилизумаб | Сарилумаб | Олоклизумаб |
| Молекула | Гуманизированные МАТ IgG1 | Человеческие МАТ | Гуманизированные МАТ IgG4 |
| Механизм действия | Связывание с растворимым и мембранным ИЛ-6Р | Связывание с растворимым и мембранным ИЛ-6Р | Связывание с сайтом III ИЛ-6 |
| Пути введения | В/в, п/к | п/к | п/к |
| Период полувыведения | 13 дней (8 мг/кг) | 10 дней (200 мг) | 31 день |
| Дозы | 8 мг/кг (в/в) в мес; 162 мг (п/к) 1 раз в нед. | 150 или 200 мг (п/к) 1 раз в 2 нед. | 64 мг каждые 2 или 4 нед |
| Официальные показания | РА, системный и полиартикулярный ЮИА (FDA, EMA, Россия), гигантоклеточный артериит, синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии, COVID-19 (FDA, EMA) | РА (FDA, EMA) (Россия) | РА, COVID-19 (Россия) |
| Основные РПКИ при РА | | | |
| • Резистентность к МТ (комбинированная терапия с МТ) | OPTION [27], LITHE [28] | MOBILITY [39], KAKEHASI [40] | CREDO-1 [43] |
| • Резистентность к сБПВП (комбинированная терапия с сБПВП) | TOWARD [29]; ROSE [30]; SUMMACTA [31]; BREVACTA [32] | TARGET [41] | |
| • Резистентность к ингибиторам ФНО- α | RADIATE [33] ADACTA [34], SATORI [35], AMBITION [36] | MONARCH [42] | CREDO-3 [44], Genovese MC et al. [46], Takeuchi T et al. [47] |
| • Резистентность к МТ (монотерапия) | U-ACT-EARLY [37]; FUNCTION [38] | | CREDO-2 [45] |
| • БПВП-наивные (монотерапия) | | | |

Примечание: FDA – United States Food and Drug Administration; EMA – European Medicines Agency.

Эффективность и безопасность ОКЗ при РА

CREDO-1 [43]

Эффективность и безопасность ОКЗ изучена в 24-недельном многоцентровом РПКИ, включавшем 428 пациентов, рандомизированных 1:1:1 на группу, получавших ОКЗ 64 мг каждые 2 нед. (ОКЗ 2 нед.), ОКЗ 64 мг каждые

4 нед. (ОКЗ 4 нед.) и плацебо (ПЛ). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 (American College of Rheumatology) через 12 нед. Вторичными конечными точками были число пациентов, у которых было достигнуто снижение DAS28-СРБ (disease activity score-C-reactive protein) \leq 3,2, CDAI (Clinical Disease Activity Index) \leq 2,8, эффект по ACR50, динамика HAQ-DI (Health assessment questionnaire-disability index) через 24 нед.

Эффект по ACR20 был достигнут у 63,6% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.); у 70,4% ОКЗ (4 нед.) и только у 25,9% в группе ПЛ ($p < 0,001$). Более высокая эффективность ОКЗ по сравнению с ПЛ отмечена через 12 нед. и сохранялась до 24 нед. Частота снижения DAS-28 (СРБ) $\leq 3,2$ составила 33,6% (ОКЗ 2 нед.), 38,7% (ОКЗ 4 нед.) и 3,5% (в группе ПЛ) ($p < 0,0001$). Значительное улучшение физической функции (HAQ-DI) отмечено через 12 нед. у пациентов, леченых ОКЗ, по сравнению с ПЛ: -0,54 (ОКЗ 2 нед.), -0,56 (ОКЗ 4 нед.), и -0,20 (ПЛ) ($p < 0,0001$ во всех случаях). Минимально значимое улучшение HAQ-DI (0,22) имело место у 62,2% и 66,2% в группах ОКЗ (2 нед.) и ОКЗ (4 нед.) и у 47,6% пациентов в группе ПЛ. Эффект (ACR50) через 24 нед. отмечен 42,7% (ОКЗ 2 нед.), 48,6% (ОКЗ 4 нед.) и 7,7% (ПЛ) пациентов ($p < 0,0001$ во всех случаях). Ремиссия (CDAI $\leq 2,8$), через 24 нед. была достигнута у 8,4% (ОКЗ 2 нед.) и 7,7% (ОКЗ 4 нед.) и ни у кого из пациентов в группе ПЛ ($p < 0,0003$ и $p < 0,0002$ соответственно) (табл. 3). Эффективность ОКЗ (ACR20) не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии МТ, обнаружением антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ). Кроме того, отмечена более выраженная положительная динамика индекса SF-36 (психический и физический компоненты), FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) и других показателей качества жизни.

Таблица 3. Эффективность ОКЗ по сравнению с ПЛ у пациентов с РА, резистентных к МТ (12 нед)

| Параметры эффективности | Группы пациентов | | |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| | ОКЗ (2 нед) n=143 | ОКЗ (4 нед) n=142 | Плацебо n=143 |
| ACR20, n (%) | 91 (63,6) <0,0001 | 100 (70,4) <0,0001 | 37 (25,9) |
| ACR50, n (%) | 61 (42,7) <0,0001 | 69 (48,6) <0,0001 | 11 (7,7) |
| ACR70, n (%) | 28 (19,6) | 32 (22,5) | 3 (2,1) |
| DAS28-СРБ $\leq 3,2$, n (%) | 48 (33,6%) <0,0001 | 55 (38,7) <0,0001 | 5 (3,5) |
| DAS28-СРБ $\leq 2,6$, n (%) | 31 (21,7) | 40 (28,2) | 5 (3,5) |
| CDAI $\leq 2,8$, n (%) | 12 (8,4) <0,001 | 11 (7,7) <0,001 | 0 |
| CDAI ≤ 10 , n (%) | 37 (25,9) | 40 (28,2) | 7 (4,9) |
| HAQ-DI, LSM (SE) | -0,54 (0,04) | -0,56 (0,04) | -0,20 (0,04) |

Примечание: LSM – Least squares mean (– разницa средних, рассчитанная методом наименьших квадратов).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в подавляющем большинстве случаев нетяжелые, имели место примерно у половины пациентов, в то время как тяжелые НЛР, приведшие к прерыванию лечения, только у 4,9% (ОКЗ 2 нед.), 3,5% (ОКЗ 4 нед.) и 0,7%, пациентов в группе ПЛ. Инъекционные реакции отмечены у 2 (1,4%) пациентов в каждой группе, получавшей ОКЗ. Всего зарегистрирована 20 серьезных НЛР: у 5,6% пациентов ОКЗ 2 нед. и ОКЗ 4 нед. и у 2,8% в группе ПЛ. Наиболее частыми серьезными НЛР были инфекции – 2,8% (ОКЗ 2 нед.), 0% (ОКЗ 4 нед.) и 1,4% – ПЛ. Единственный летальный исход, зарегистрированный у пациента, получавшей ОКЗ (2 нед.), был связан с развитием стафилококкового сепсиса, приведшего

к токсическому шоку. Как и на фоне лечения другими ингибиторами ИЛ-6, лечение ОКЗ ассоциировалось с увеличением уровня липидов, но развития кардиоваскулярных осложнений не наблюдалось. Очень редко имело место развитие умеренной тромбоцитопении и нейтропении. Увеличение концентрации сывороточных аминотрансфераз (> 3 от нормы) отмечено у 9,2% (ОКЗ 2 нед.), 11,4% (ОКЗ 4 нед.) и 5,0% (ПЛ) пациентов. Антилекарственные антитела (АЛА) обнаружены у 4,4% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.) и у 6,6% пациентов ОКЗ (4 нед.). Нейтрализующие АЛА обнаружены не были.

CREDO-3 [44]

Оценке эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов, резистентных к лечению ингибиторами ФНО- α , было посвящено РПКИ CREDO-3. В исследование были включены 368 пациентов, рандомизированных (2:2:1) на 3 группы: ОКЗ 64 мг (2 нед.), ОКЗ 64 мг (4 нед.) и ПЛ. Через 16 нед. пациенты, получавшие ПЛ, были повторно рандомизированы на группы, получавшие ОКЗ 64 мг (2 нед.) и ОКЗ 64 мг (4 нед.). В исследование были включены пациенты с активным РА (число припухших суставов $\geq 6/66$ и число болезненных суставов $\geq 6/68$), соответствующие критериям ACR/EULAR (2010), получавшие МТ 15–25 мг/нед. (по крайней мере 12 нед.) и с неадекватным эффектом ≥ 1 ингибитора ФНО- α (не менее 12 нед.). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 12 нед. Вторичными конечными точками были число пациентов, у которых было достигнуто снижение DAS28-СРБ $\leq 2,8$ 12 нед.

Эффективность по первичной конечной точке (ACR20) через 12 нед. отмечена у 60,9% пациентов ОКЗ 2 нед., 59,6% пациентов ОКЗ 4 нед. и у 40,6% пациентов в группе ПЛ. Различия по эффективности терапии между пациентами, получавшими ОКЗ или ПЛ, имело место уже через 2 нед. и сохранялось в течение 24 нед. Различия между пациентами, получавшими ОКЗ (2 нед.), ОКЗ (4 нед.) и ПЛ, отмечены и по DAS-28-СРБ $\leq 3,2$ (вторичная конечная точка) ($p < 0,0001$ и $p < 0,0035$ соответственно). Несмотря на тенденцию к более выраженной положительной динамике индекса HAQ-DI между пациентами, получавшими ОКЗ и ПЛ, эти различия были статистически не достоверны (табл. 4). Как и в CREDO-1, эффективность ОКЗ (ACR20) не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии МТ, обнаружения АЦЦП и РФ. При ре-рандомизации пациентов (через 16 нед), получавших ПЛ, на группы ОКЗ отмечена быстрая положительная динамика всех оцениваемых конечных точек, отражающих эффективность терапии. Кроме того, на фоне ОКЗ наблюдалась положительная динамика показателей качества жизни пациентов (психического и физического компонентов индекса SF-36).

Таблица 4. Эффективность ОКЗ по сравнению с ПЛ у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО- α (12 нед)

| Параметры эффективности | Группы пациентов | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| | ОКЗ (2 нед) n=138 | ОКЗ (4 нед) n=161 | Плацебо n=693 |
| ACR20, n (%) | 84 (60,9) <0,01 | 96 (59,6) <0,01 | 28 (40,6) |
| ACR50, n (%) | 46 (33,3) <0,01 | 52 (32,3) <0,01 | 11 (15,9) |

Продолжение таблицы 4.

| Параметры эффективности | Группы пациентов | | |
|-------------------------|------------------------|----------------------|------------------|
| | ОКЗ (2 нед) n=138 | ОКЗ (4 нед) n=161 | Плацебо n=693 |
| ACR70, n (%) | 27 (19,6) <0,01 | 21 (13,0) <0,01 | 4 (5,8) |
| DAS28-CPB<3,2, n (%) | 55 (39,9) <0,001 | 45 (28,0) <0,01 | 58(11,6) |
| DAS28-CPB<2,6, n (%) | 30 (21,7) <0,01 | 25 (15,5) ≤0,025 | 3 (4,3) |
| CDAI≤2,8, n (%) | 9 (6,5) <0,001 | 5 (3,2) <0,001 | 0 |
| CDAI<10, n (%) | 43 (31,2) <0,001 | 41 (25,52) | 9 (13,0) |
| HAQ-DI, LSM (SE) | -0,49 (0,05) ≤0,025 | -0,39 (0,04) | -0,32 (0,07) |
| HAQ-DI, ≥0,22 | 75 (54,3) | 89 (55,3) | 33 (47,8) |

На фоне лечения ОКЗ общая частота НЛР составила 64,7%, в том числе у 65,5% пациентов в группе ОКЗ (2 нед.), у 65,0% пациентов в группе ОКЗ (4 нед.) и у 50,7% пациентов, получавших ПЛ. Подавляющее большинство НЛР были нетяжелые, а наиболее частыми из них были инфекционные осложнения. Серьезные НЛР отмечены у 8,6% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.), у 3,8% – ОКЗ (4 нед.) и ни у кого в группе ПЛ. Увеличение концентрации аспарагиновой трансаминазы (АЛТ) отмечено у 12,2% пациентов ОКЗ 2 нед., 7,5% пациентов ОКЗ 4 нед. и у 8,7% в группе ПЛ, АЛА (не нейтрализующие) были обнаружены у 6,9% пациентов. Связь между обнаружением АЛА, эффективностью терапии и развитием НЛР отсутствовала.

CREDO-2 [45]

Среди РПКИ, посвященных изучению эффективности мАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6, особый интерес представляет исследование CREDO-2 – международное РПКИ фазы III (24 нед.), целью которого было изучение сравнительной эффективности ОКЗ и мАТ к ФНО-α – адалимумаба (АДА) у пациентов, резистентных к терапии МТ. В это РПКИ вошли 1648 пациентов с активным РА (число припухших суставов ≥ 6/66 и число болезненных суставов ≥6/68), соответствующие критериям ACR/EULAR (2010), с неадекватным эффектом (или непереносимостью) МТ (≥12 нед) в дозе 15–25 мг/нед. Пациенты были рандомизированы (2:2:2:1) на 4 группы: ОКЗ (2 нед.), ОКЗ (4 нед.), АДА 40 мг (2 нед.) и ПЛ (n=243). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 12 нед. Вторичными конечными точками были параметр «non-inferiority» (не меньшая эффективность) ОКЗ по сравнению с АДА, эффект (DAS28-CPB≤3,2), динамика HAQ-DI, ACR50 и CDAI≤2,8 (ремиссия).

Через 12 нед. эффект (ACR20) имел место у 70,3% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.) у 71,4% – ОКЗ (4 нед.), у 66,9% – АДА и у 44,4% – ПЛ (p<0,0001). Различия в эффективности ОКЗ и АДА по сравнению с ПЛ были заметны уже через 2 нед. Число пациентов, достигнувших DAS28-CPB<3,2 составило в группе ОКЗ (2 нед.) 45,3%, ОКЗ (4 нед.) – 45,7%, АДА – 38,3%, а в группе ПЛ – только 12,8% (p<0,0001, во всех случаях). Эффект (ACR50) и частота развития ремиссии (CDAI≤2,8), чаще имели место на фоне лечения ОКЗ и АДА, чем ПЛ (табл. 5).

Таблица 5. Эффективность ОКЗ по сравнению с АДА и ПЛ у пациентов с РА, резистентных к МТ

| Параметры эффективности | Группы пациентов | | | |
|------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|------------------|
| | ОКЗ (2 нед) n=464 | ОКЗ (4 нед) n=479 | АДА n=462 | Плацебо n=243 |
| ACR20, n (%); 12 нед | 326 (70,3) | 342 (71,4) | 309 (66,9) | 108 (44,4) |
| ACR50, n (%); 24 нед | 234 (50,4) | 240 (50,1) | 214 (46,3) | 55 (22,6) |
| DAS28-CPB<3,2, n (%); 12 нед | 210 (45,3) | 219 (45,7) | 177 (38,3) | 31 (12,8) |
| CDAI≤2,8, n (%); 24 нед | 52 (11,2) | 58 (12,1) | 60 (13,0) | 10 (4,1) |
| HAQ-DI, LSM (SE); 12 нед | -0,64 (0,03) | -0,61 (0,03) | -0,61 (0,03) | -0,42 (0,04) |

В целом НЛР отмечены у 68% пациентов. Наиболее частыми из них были инфекции (назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей и мочевого тракта). В подавляющем большинстве случаев НЛР были мягкими/умеренными и приводили к прерыванию лечения только у 4,5% (ОКЗ 2 нед.), 6,3 (ОКЗ 4 нед.), 5,6% (АДА) и 3,7% (ПЛ). Частота серьезных НЛР составила 4,8, 4,2, 5,6 и 4,9% соответственно. Среди серьезных НЛР наиболее частыми были инфекции: 1,3% (ОКЗ 2 нед.), 1,5% (ОКЗ 4 нед.), 3,5% (АДА) и 1,6% (ПЛ). НЛР, приведшие к летальным исходам, имели место у 3 (0,6%) пациентов (ОКЗ 2 нед.), 2 (0,4%) пациентов (ОКЗ 4 нед.), 1 (0,2%) пациента (АДА) и 1 (0,4%) пациент (ПЛ). АЛА обнаружены у 3,8% пациентов в группе ОКЗ (2 нед.) и 5,1% – ОКЗ (4 нед.). У 2 пациентов были выявлены нейтрализующие АЛА (ОКЗ 4 нед.), и только у 1 из них не отмечено эффекта терапии (ACR20).

Обсуждение

Таким образом, результаты широкомасштабных международных РПКИ (фаза III) ОКЗ при РА полностью соответствуют общепринятым стандартам оценки эффективности и безопасности ГИБП при РА [48]. В настоящее время не ясно, отличаются ли биологические и клинические эффекты мАТ, блокирующих ИЛ-6Р или сам ИЛ-6. В целом, эффективность и безопасность всех ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с РА, резистентных к МТ, ингибиторам ФНОα, достоверно не отличается (табл. 6), хотя лечение сирукумабом ассоциировалось с более высокой частотой НЛР, чем ТЦЗ и САР.

Согласно консенсусу, подготовленному группой авторитетных ревматологов [52, 53], препараты, ингибирующие ИЛ-6Р или ИЛ-6, занимают центральное место в лечении РА (уровень доказательности IA), хотя в международных рекомендациях (EULAR и ACR) [54, 55] включены только мАТ к ИЛ-6Р (ТЦЗ и САР). Тем не менее мы считаем, что данные, полученные в РПКИ ОКЗ, можно экстраполировать на всю группу ингибиторов ИЛ-6. **Это подкрепляет целесообразность включения ОКЗ в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Минздрава России по фармакотерапии РА.**

Рассмотрим некоторые основные положения, касающиеся места ингибиторов ИЛ-6 в лечении РА.

Таблица 6. Сравнительная эффективность терапии ингибиторами ИЛ-6 при РА

| Препарат (РПКИ) | Длительность (нед) | Группы пациентов | Эффективность | | | |
|---|--------------------|------------------------------|---------------|--------|--------|-----------|
| | | | ACR20 | ACR50 | ACR70 | DAS28<2.6 |
| Резистентность к МТ | | | | | | |
| Тоцилизумаб (OPTION, фаза III) [27] | 24 | ТЦЗ 8 мг/кг+МТ (n=205) | 59%* | 44%* | 22%* | 27%* |
| | | ТЦЗ 4 мг/кг+МТ (n=213) | 48% | 31% | 12% | 13% |
| | | ПЛ+МТ (n=204) | 26% | 11% | 2% | 0,8% |
| Сарилумаб (MOBILITY, фаза III) [39] | 52 | САР 200 мг+МТ (n=399) | 66,4%* | 46% | 12,8%* | 34,1%* |
| | | САР 150 мг+МТ (n=400) | 58% | 37% | 14,8% | 27,8% |
| | | ПЛ+МТ (n=398) | 33,4% | 17% | 3% | 10,1% |
| Левелимаб (AURORA, фаза II) [49] | 12 | ЛВМ 162 мг+МТ 1 нед. (n=35) | 77,1%* | 51,4%* | 28,6%* | 11,4%* |
| | | ЛВМ 162 мг+МТ 2 нед. (n=35) | 57,1% | 31,4% | 20% | 5,7% |
| | | ПЛ+МТ (n=35) | 17,1% | 5,7% | 2,9% | 2,9% |
| Олокизумаб (CREDO-1) [43] | 24 | ОКЗ 64 мг 2 нед.+МТ (n=143) | 63,6% | 42,7% | 19,6% | 21,7% |
| | | ОКЗ 64 мг 4 нед.+МТ (n=142) | 70,4% | 48,6% | 22,5% | 28,2% |
| | | ПЛ+МТ (n=143) | 25,9% | 7,7% | 2,1% | 3,5% |
| Сирукумаб (SIRROUND-D, фаза III) [50] | 16 | СРМ 100 мг 2 нед.+МТ (n=551) | 53,5%* | 33,2%* | 16,3%* | 25,5% |
| | | СРМ 50 мг 4 нед.+МТ (n=553) | 54,8% | 30,2% | 14,9% | 26,0% |
| | | ПЛ+МТ (n=550) | 26,4% | 12,4% | 3,4% | 5,6% |
| Резистентность к ингибиторам ФНО-α | | | | | | |
| Тоцилизумаб (RADIATE, фаза III) [33] | 24 | ТЦЗ 8 мг/кг+ МТ (n=170) | 50% | 28,8% | 12,4% | 30,1% |
| | | ТЦЗ 4 мг/кг+ МТ (n=161) | 30,4% | 16,8% | 5% | 7,6% |
| | | ПЛ+МТ (n=158) | 10,1% | 3,8% | 1,3% | 1,6% |
| Сарилумаб (TARGET, фаза III) [41] | 24 | САР 200 мг+МТ (n=184) | 60,9% | 40,8% | 16,3% | 28,8% |
| | | САР 150 мг+МТ (n=181) | 55,8% | 37% | 19,9% | 24,9% |
| | | ПЛ+МТ (n=181) | 33,7% | 18,2% | 7,2% | 7,2% |
| Олокизумаб (CREDO-3, фаза III) [44] | 12 | ОКЗ 64 мг 2 нед.+МТ (n=138) | 60,9% | 33,3% | 19,6% | 21,7% |
| | | ОКЗ 64 мг 4 нед.+МТ (n=161) | 59,6% | 32,3% | 13,0% | 15,5% |
| | | ПЛ+МТ (n=169) | 40,6% | 15,9% | 5,8% | 4,3% |
| Сирукумаб (SIRROUND-T, фаза III) [51] | 16 | СРМ 100 мг 2 нед.+МТ (n=292) | 43% | 22% | 10% | 22% |
| | | СРМ 50 мг 4 нед.+МТ (n=292) | 43% | 21% | 9% | 19% |
| | | ПЛ+МТ (n=294) | 26% | 9% | 4% | 8% |

Примечание: * 24 нед.; САР – сарилумб; СРМ – сирукумаб; ЛВМ – левелимаб.

У пациентов, резистентных к МТ, все ГИБП, применяющиеся для лечения РА, включая ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы ФНОα, блокаторы ко-стимуляции Т клеток (абатацепт) и анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб), обладают одинаковой эффективностью [56–58]. Это соответствует полученным нами данным по сравнению эффективности ОКЗ и АДА [44]. В то же время ингибиторы ИЛ-6Р (ТЦЗ и САР) более эффективны, чем ингибиторы ФНОα, при монотерапии, у пациентов, имеющих противопоказания для применения МТ [34, 42], и, вероятно, превосходят монотерапию МТ [37, 38]. Кроме того, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα, применение ингибиторов ИЛ-6Р рассматривается как более эффективная стратегия, чем «переключение» с одного ингибитора ФНОα на другой препарат этого класса [59], хотя это положение пока не нашло своего отражения в международных рекомендациях, касающихся фармакотерапии РА [54, 55]. Необходимо иметь в виду, что комбинированная терапия ингибиторами ИЛ-6 (ТЦЗ) и МТ более эффективна, чем монотерапия ингибиторами ИЛ-6Р [60–63]. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что назначение ингибиторов JAK иногда позволяет преодолеть резистентность как к ингибиторам ФНОα, так

и ингибиторам ИЛ-6Р (ТЦЗ) [64], несмотря на то что ингибиторы JAK блокируют сигнализацию ИЛ-6, но не влияют на эффекты ФНОα [65]. Это, вероятно, связано с тем, что механизм действия ингибиторов JAK определяется ингибцией сигнализации не только ИЛ-6, но и других цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе РА.

Как и при применении других противоревматических препаратов, на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 эффективность терапии (динамику активности заболевания) следует оценивать каждые 3 мес. до достижения низкой активности (CDAI≤10, SDAI≤11, DAS28<3,2) и 6 мес. при достижении ремиссии (критерии ACR-EULAR) [54]. В то же время при оценке эффективности ингибиторов ИЛ-6 необходимо принимать во внимание их способность снижать уровень СРБ в большей степени, чем влиять на клинические проявления РА (число болезненных и припухших суставов – ЧБС/ЧПС). Это затрудняет использование индексов активности, включающих СРБ (DAS-28, SDAI) [66, 67], для оценки эффективности терапии ингибиторами ИЛ-6. Полагают, что динамика индекса CDAI (включает только ЧБС/ЧПС и общую оценку состояния пациента, не учитывая концентрацию СРБ) более информативна для характеристики эффективности ингибиторов ИЛ-6.

Следует подчеркнуть, что по нашим данным (CREDO-2) по индексу CDAI эффективность ОКЗ не уступает АДА [44]. Материалы международных 19 регистров (JAK pot), в которые были включены 31 846 пациентов, получавших ингибиторы ФНО α (17 522 курса), абатацепт (2775 курсов), ингибиторы ИЛ-6 (3863 курса) и ингибиторы JAK (7686 курсов), свидетельствуют о том, что риск (HR – Hazard ratio) прерывания лечения из-за неэффективности реже имел место на фоне лечения ингибиторами JAK (HR = 0,75) и ингибиторами ИЛ-6 (HR=0,76), чем ингибиторами ФНО α , но более часто из-за НЛР (HR 1,16). Эффективность по скорректированному значению индекса CDAI на фоне лечения ингибиторами ФНО α , ингибиторами ИЛ-6 и ингибиторами JAK в сравниваемых группах не различалась, но была немного ниже в группе абатацепта [68].

Имеются данные о возможности прогнозирования эффективности ингибиторов ИЛ-6 при РА, что может иметь значение для выбора терапии. Низкий базальный уровень ИЛ-6 ассоциируется с эффективностью лечения ТЦЗ или сохранением эффекта после снижения дозы или отмены препарата [69, 70]. По данным других исследований, высокий базальный уровень СРБ является более адекватным предиктором эффективности ингибиторов ИЛ-6, чем ритуксимаб и МТ [71] и АДА и МТ [72]. Данные, касающиеся связи между индексом массы тела и эффективностью ингибиторов ИЛ-6, противоречивы [73, 74]. Материалы мета-анализа свидетельствуют об отсутствии валидированных клинических и лабораторных биомаркеров, которые позволяют прогнозировать эффективность ингибиторов ИЛ-6 при РА [75].

К потенциальным преимуществам ингибиторов ИЛ-6 по сравнению с другими ГИБП следует отнести стероид-сберегающий эффект (снижения дозы или отмены глюкокортикоидов (ГК)), которая возможна у двух третей пациентов [76].

Абсолютные противопоказания для назначения ингибиторов ИЛ-6 минимальны (гиперчувствительность, тяжелые инфекции и дивертикулит). До назначения терапии необходимо провести стандартное обследование, рекомендованное и при применении других ГИБП. Лечение ингибиторами ИЛ-6 не влияет на эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции, гриппа, столбняка и, вероятно, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2) [77–79].

Лечение ингибиторами ИЛ-6 может сопровождаться развитием тяжелых НЛР, включая инфекции (сепсис), но частота инфекционных осложнений (герпес, оппортунистические инфекции и туберкулез, гепатит В и С) не превышает таковую на фоне лечения другими ГИБП [80–83]. Поскольку назначение ингибиторов ИЛ-6 может «маскировать» развитие инфекции, на фоне лечения этими препаратами необходим тщательный мониторинг клинических и лабораторных признаков инфекции.

За исключением немеланомного рака кожи, лечение ингибиторами ИЛ-6 (ТЦЗ) не влияет или ассоциируется со снижением частоты злокачественных новообразований по сравнению с применением БПВП [84, 85].

Весьма характерное, но очень редкое осложнение лечения ингибиторами ИЛ-6 – развитие перфораций желудочно-кишечного тракта [86, 87], к факторам риска которых относятся дивертикулит в анамнезе, пожилой возраст и прием ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Умеренное увеличение концентрации печеночных ферментов имеет место у половины пациентов, получающих ингибиторы ИЛ-6, чаще при комбинированной терапии с МТ. Абсолютный риск тяжелого поражения печени очень низкий (0,04/100 пациентов-годы) [88].

Ингибиция ИЛ-6 приводит к развитию дислипидемии, а именно увеличению концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и триглицеридов (ТГ) [89, 90]. Однако это не приводит к увеличению риска кардиоваскулярных осложнений (а также тромбоза глубоких вен голени и легочной эмболии), по крайней мере по сравнению с лечением ингибитором ФНО α – этанерцептом [91]. Кардиоваскулярная безопасность лечения ингибиторами ИЛ-6 была подтверждена в исследованиях ряда авторов [92–94]. Более того, имеются данные, свидетельствующие о важной роли ИЛ-6 в патогенезе кардиоваскулярной патологии [95–97] и потенциальных положительных сосудистых эффектах ТЦЗ у пациентов с инфарктом миокарда (ASSAIL-MI) [98] и новых МАТ к ИЛ-6 зилтивекимаба (ziltevekimab) в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов (RESCUE) [99].

У пациентов с РА ингибиторы ИЛ-6 обладают способностью контролировать развитие анемии воспаления [100], но ассоциируются с развитием транзиторной нейтропении и тромбоцитопении. Нейтропения не приводит к увеличению риска инфекционных осложнений и обычно не требует специального лечения [101].

Ингибиторы ИЛ-6 не вызывают увеличения риска развития сахарного диабета [102] и даже могут приводить к снижению концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) в большей степени, чем при лечении ингибиторами ФНО α [103, 104].

У пациентов с РА, страдающих почечной недостаточностью, на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 увеличения риска НЛР или ухудшения функции почек не наблюдается [105]. Отмечена определенная эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении развития и прогрессирования амилоидоза почек [106], в том числе при РА [107].

Предполагается, что ингибиторы ИЛ-6 относительно безопасны у пациентов с РА и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) [108] и демиелинизирующими заболеваниями [109]. Более того, имеются данные об эффективности ТЦЗ у пациентов с системной склеродермией с ИЗЛ [110, 111] и оптическим нейромиелитом [112].

Наконец, лечение ингибиторами ИЛ-6 ассоциируется со стабилизацией (или снижением) риска остеопоротических переломов костей скелета [113] и оказывает положительное влияние на костный метаболизм [114, 115].

Введение ингибиторов ИЛ-6 очень редко сопровождается развитием инфузионных реакций (около 7%) и тяжелых реакций гиперчувствительности, которые не связаны с синтезом АЛА [116, 117].

Ингибиция ИЛ-6 при COVID-19

Поскольку ИЛ-6 придает фундаментальное значение в развитии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [118, 119], ингибиторы ИЛ-6 в настоящее время рекомендованы для лечения этого осложнения инфекции вирусом SARS-CoV-2 [120]. Имеются данные об эффективности ОКЗ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [121, 122], не уступающей ТЦЗ [122].

Перспективы и программа исследований

Несмотря на длительное (более 10 лет) применение ингибиторов ИЛ-6 в ревматологии [12, 123], многие теоретические и клинические проблемы, касающиеся места этих препаратов в лечении РА, требуют дальнейших исследований. Это в первую очередь касается ОКЗ, который только что закончил клинические испытания и опыт его применения в клинической практике ограничен.

1. Изучить различия в эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-6, блокирующих ИЛ-6Р или сам ИЛ-6, и возможность экстраполяции данных, полученных в отношении МАТ к ИЛ-6Р на МАТ к ИЛ-6, в первую очередь ОКЗ.

2. Разработать показания для выбора ОКЗ в качестве «первого» ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ у пациентов с РА.

3. Оценить эффективность и безопасность «переключения» с МАТ к ИЛ-6Р на МАТ к ИЛ-6 (ОКЗ) по медицинским показаниям (недостаточная эффективность терапии) и по административным причинам.

4. Изучить эффективность ОКЗ у пациентов с резистентностью к ингибиторам JAK и наоборот.

5. Сравнить эффективность и безопасность ОКЗ и ингибиторов JAK в виде монотерапии и комбинированной терапии с МТ и другими БПВП.

6. Изучить эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с резистентностью к другим ГИБП:

- анти-В клеточной терапии (РТМ) и блокаторам стимуляции Т клеток (абатацепт),
- влияние деплеции В-клеток после терапии ритуксимабом.

7. Изучить возможность снижения дозы или отмены ОКЗ у пациентов, достигших ремиссии РА и предикторы сохранения ремиссии.

8. Охарактеризовать влияние ОКЗ на риск развития и течение коморбидных заболеваний (кардиваскулярной патологии, сахарного диабета, ИЗЛ, остеопоротических переломов костей скелета, остеоартрита), характерных для РА [124–126], мультиморбидную патологию, а также боль, депрессию, усталость, синдром вторичной фибромиалгии [127–130] в аспекте персонализации терапии РА.

9. Исследовать клинические и лабораторные биомаркеры, позволяющие прогнозировать эффективность и резистентность к терапии ОКЗ.

10. Изучить влияние ОКЗ на прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования, магнитно-резонансной томографии суставов.

11. Изучить возможности расширения показаний для терапии ОКЗ, учитывая позитивный опыт применения ингибиторов ИЛ-6 (ТЦЗ) для лечения гигантоклеточного артериита [131–133], артериита Такаюсу [134], ювенильного идиопатического артрита [135], болезни Стилла взрослых [136], ранней системной склеродермии [112, 113], аутоиммунных заболеваний (семейная средиземноморская лихорадка, болезнь Бехчета, периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО) [137], гипервоспалительных синдромов [120, 138, 139], включая синдром активации макрофагов, гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз, CAR-T (Chimeric antigen receptor) клеточную терапию, COVID-19, синдром PICS (persistent inflammation, immunosuppression, syndrome catabolism).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарность российским исследователям программы CREDO:

Поляковой С.А. (ООО Медицинский центр «Максимум здоровья», Кемерово); Кастанаян А.А. (Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону); Кречиковой Д.Г. (Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая больница на станции Смоленск открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Смоленск); Станислав М.Л. (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской академии медицинских наук, Москва); Якушину С.С. (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань); Плаксиной Т.В. (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород); Смолярчук Е.А. (Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Отдел внедрения новых лекарственных средств НИИ Фармации, Москва); Изможеровой Н.В. (Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург); Виноградовой И.Б. (Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск); Гордееву И.Г. (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента хранения города Москвы, Москва); Мацневской Г.К. (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Четвёртое ревматологическое отделение, Санкт-Петербург); Зоновой Е.В. (Государственное автономное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск); Раскиной Т.А. (Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово) и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328–2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:42. doi: 10.1186/s41927-019-0090-7
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- Winthrop KL, Weinblatt ME, Bathon J, Burmester GR, Mease PJ, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):88–93. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216151
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628–639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448–457. doi: 10.1038/ni.3153
- Choy, E.H., De Benedetti, F., Takeuchi, T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16, 335–345. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007–1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
- Kishimoto T, Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323–348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина-6 при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Насонов ЕЛ. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(6):46–56 (In Russ.)].
- Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865–1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564–577 (In Russ.)]. doi: org/10.14412/1995-4484-2019-564-577
- Raimondo MG, Biggoggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593–1603. doi: 10.2147/DDDT.S100302
- Pelechias E, Voulgari PV, Drosos AA. Sirukumab: a promising therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):755–763. doi: 10.1080/14712598.2017.1315099
- Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1595–1597. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
- Serio I, Tovoli F. Rheumatoid arthritis: new monoclonal antibodies. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(3):219–230. doi: 10.1358/dot.2018.54.3.2788019
- Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6 (3):774–82. doi: 10.4161/mabs.28612
- Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):473–516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2
- Narazaki M, Kishimoto T. Current status and prospects of IL-6-targeting therapy. *Exp Rev Clin Pharm*. 2022;15 (5):575–592. doi: 10.1080/17512433.2022.2097905
- Jarlborg M, Gabay C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*. 2022;149. doi: org/10.1016/j.cyto.2021.155742
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, 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
- Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):609–621. doi: 10.1002/art.30158
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, 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
- Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198–205. doi: 10.1136/ard.2010.148700
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):69–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203523
- Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1653–1661. doi: 10.1002/acr.22384

33. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, 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
34. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, et al.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0
35. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, 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
36. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, 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
37. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016;388(10042):343–355. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4
38. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1279–1284. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210561
39. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, 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
40. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, 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
41. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, 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
42. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, 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
43. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, 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
44. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715–726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
45. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022 Sep 15:annrheumdis-2022-222630. doi: 10.1136/ard-2022-222630
46. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1607–1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
47. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15–23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
48. Administration USFD (2020). New Drug Application (NDA): 009768, Original Approvals or Tentative Approvals. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=009768> (Accessed May 3, 2020).
49. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдуклова ИЗ, Илванова ЕП, Кропотина ТВ, и соавт. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):141–151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilvanova EP, Kropotina TV, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):141–151 (In Russ.)]. doi:10.47360/1995-4484-2021-141-151
50. Takeuchi T, Thorne C, Karpouzias G, Sheng S, Xu W, Rao R, Fei K, Hsu B, Tak PP. Sirukumab for rheumatoid arthritis: the phase III SIRROUND-D study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2001–2008. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211328
51. Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10075):1206–1217. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30401-4
52. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis*. 2022. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222784
53. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open*. 2022;8:e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359
54. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, 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
55. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924–939. doi: 10.1002/acr.24596
56. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328
57. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvet H et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate Responder

- patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10271):305–317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2
58. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, Fiore S, Blachley T, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):96–102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209
 59. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, et al.; French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR, ORA, and REGATE registries. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;364:l67. doi: 10.1136/bmj.l67
 60. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):803–809. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204761
 61. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, Dimonaco S, Mitchell N. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1081–1091. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
 62. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1917–1923. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208426
 63. Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, Lafeber FP, Jacobs JW. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9
 64. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludvico C, Krogulec M, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243–52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
 65. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
 66. Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):633–634. doi: 10.1038/s41584-019-0279-6
 67. Felson DT, Laccaille D, LaValley MP, Aletaha D. Reexamining Remission Definitions in Rheumatoid Arthritis: Considering Disease Activity Score in 28 Joints, C-Reactive Protein, and Patient Global Assessment. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(2):123–127. doi: 10.1002/acr2.11345
 68. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun 15. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586
 69. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1074–1081. doi: 10.3899/jrheum.121389
 70. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):17–25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
 71. Shafran IH, Alasti F, Smolen JS, Aletaha D. Implication of baseline levels and early changes of C-reactive protein for subsequent clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):874–882. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215987
 72. Boyapati A, Schwartzman S, Msihid J, Choy E, Genovese MC, et al. Association of High Serum Interleukin-6 Levels With Severe Progression of Rheumatoid Arthritis and Increased Treatment Response Differentiating Sarilumab From Adalimumab or Methotrexate in a Post Hoc Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1456–1466. doi: 10.1002/art.41299
 73. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, et al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(4):857–861. doi: 10.1007/s10067-016-3183-3
 74. Davies R, Vivekanantham A, Lunt M, et al. The effect of body-weight on response to intravenous or subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:981. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.4164
 75. Nouri B, Nair N, Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3603–3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529
 76. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, et al.; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267–276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X
 77. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R1. doi: 10.1186/ar4127
 78. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
 79. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
 80. Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):698–706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219724
 81. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):997–1001. doi: 10.1093/rheumatology/key023.
 82. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1843–1847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209131
 83. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1872–1885. doi: 10.1093/rheumatology/keu172
 84. Wadström H, Frisell T, Askling J; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1605–1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4332

85. Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2016;26(5):642–650. doi: 10.1019/14397595.2016.1141740.
86. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):504–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209773
87. Bulte JP, Postma N, Beukema M, Inberg B, Stegeman AG, van der Hoeven H. COVID 19 and the risk of gastro-intestinal perforation: A case series and literature review. *J Crit Care*. 2022;67:100–103. doi: 10.1016/j.jcrrc.2021.10.020
88. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, Alten R, Scali JJ, et al. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1751–1761. doi: 10.1002/art.40176
89. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):694–702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
90. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1806–1812. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207872
91. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31–40. doi: 10.1002/art.41095
92. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, Schneeweiss S. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1154–1164. doi: 10.1002/art.40084
93. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, Schneeweiss S. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):399–405. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.012
94. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1004–1018. doi: 10.1002/acr.23737
95. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58–68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
96. Feng Y, Ye D, Wang Z, Pan H, Lu X, Wang M, Xu Y, Yu J, Zhang J, Zhao M, Xu S, Pan W, Yin Z, Ye J, Wan J. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818890. doi: 10.3389/fcvm.2022.818890
97. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728–1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
98. Huse C, Anstensrud AK, Michelsen AE, Ueland T, Broch K, et al. Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *EBioMedicine*. 2022;80:104013. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104013
99. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060–2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1
100. Paul SK, Montvida O, Best JH, Gale S, Pethoe-Schramm A, Sarsour K. Effectiveness of biologic and non-biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: New evidence from real-world data. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):478–484. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.001
101. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):541–549. doi: 10.1093/rheumatology/kew370
102. Chen SK, Lee H, Jin Y, Liu J, Kim SC. Use of biologic or targeted-synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs and risk of diabetes treatment intensification in patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(2):rkaa027. doi: 10.1093/rap/rkaa027
103. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):206. doi: 10.1186/s13075-020-02229-5
104. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196368. doi: 10.1371/journal.pone.0196368
105. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Hirakata N, Ueki Y. Effectiveness and safety of tocilizumab therapy for patients with rheumatoid arthritis and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):627–630. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206695
106. Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):268–274. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145
107. Jung JY, Kim YB, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(32):e26843. doi: 10.1097/MD.00000000000026843
108. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319. doi: 10.1186/s13075-015-0835-7
109. Strangfeld A, Meissner Y, Schäfer BL. No confirmation of increased risk of idiopathic facial nerve palsy under tocilizumab. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2306–2308.
110. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963–974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
111. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, et al.; focuSSced Investigators. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1301–1310. doi: 10.1002/art.41668
112. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, et al.; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):391–401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3
113. Shin A, Park EH, Dong YH, Ha YJ, Lee YJ, et al. Comparative risk of osteoporotic fracture among patients with rheumatoid arthritis receiving TNF inhibitors versus other biologics: a cohort study. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2131–2139. doi: 10.1007/s00198-020-05488-9
114. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):900–903. doi: 10.1093/rheumatology/ket468
115. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Liao TL, Chen JP, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients

- with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188454. doi: 10.1371/journal.pone.0188454
116. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, et al. Risk of Hypersensitivity to Biologic Agents Among Medicare Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1526–1534. doi: 10.1002/acr.23141
 117. Burmester GR, Choy E, Kivitz A, Ogata A, Bao M, et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1078–1085. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210297
 118. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
 119. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):643–654. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00103-X
 120. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39–50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
 121. Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Slepsova SS, Strebkova EA, et al. [Experience of olokizumab use in COVID-19 patients]. *Ter Arkh*. 2020;92(12):148–154. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
 122. Бобкова СС, Жуков ФФ, Проценко ДН, Самойленко ВВ, Тюрин ИН. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:69–76. doi:10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
 123. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020;217(5):e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347
 124. 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 multi-morbidity 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
 125. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
 126. Hill J, Harrison J, Christian D, Reed J, Clegg A, Duffield SJ, Goodson N, Marson T. The prevalence of comorbidity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Community Nurs*. 2022;27(5):232–241. doi: 10.12968/bjcn.2022.27.5.232
 127. Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 22;21(6):2194. doi: 10.3390/ijms21062194
 128. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318–327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318–327 (In Russ.)]. doi: org/10.14412/1995-4484-2019-318-327
 129. Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):45. doi: 10.1186/s12974-021-02100-7
 130. Sebba A. Pain: A Review of Interleukin-6 and Its Roles in the Pain of Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31–43. doi: 10.2147/OARRR.S291388
 131. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD013484. doi: 10.1002/14651858.CD013484.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5:CD013484.
 132. Conway R, Putman MS, Mackie SL. Benchmarking tocilizumab use for giant cell arteritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(2):rkac037. doi: 10.1093/rap/rkac037
 133. Бекетова ТВ, Ушакова МА, Никишина НЮ, Хелковская-Сергеева АН, Николаева ЕВ, и соавт. Опыт применения ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба для лечения гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):228–234. [Beketova TV, Ushakova MA, Nikishina NYu, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Nikolaeva EV, et al. Experience with tocilizumab, an interleukin 6 inhibitor, used for the treatment of giant cell arteritis with severe comorbidity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):228–234 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-228-234
 134. Li H, Shuai Z. Efficacy of tocilizumab for refractory Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Heart Vessels*. 2022;37(5):884–894. doi: 10.1007/s00380-021-01981-1
 135. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):275–286. doi: 10.1080/14397595.2019.1574697
 136. Castañeda S, Martínez-Quintanilla D, Martín-Varillas JL, García-Castañeda N, Ateiza-Mateo B, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(4):273–286. doi: 10.1080/14712598.2019.1590334
 137. Koga T, Kawakami A. Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2022;13:956795. doi: 10.3389/fimmu.2022.956795
 138. Si S, Teachey DT. Spotlight on Tocilizumab in the Treatment of CAR-T-Cell-Induced Cytokine Release Syndrome: Clinical Evidence to Date. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:705–714. doi: 10.2147/TCRM.S223468
 139. Zhang J, Luo W, Miao C, Zhong J. Hypercatabolism and Anticatabolic Therapies in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Nutr*. 2022; 9:941097. doi: 10.3389/fnut.2022.941097

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

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

Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии

А.М. Лила^{1,2}, Е.А. Галушко¹, А.С. Семашко¹



Лила А.М. – директор, ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор



Галушко Е.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ НИИР им В.А., д.м.н.



Семашко А.С. – аспирантка 2 года обучения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

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

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

Несмотря на прогресс в изучении метаболизма железа, анемия хронического воспаления (АХВ) и дефицит железа по-прежнему остаются серьезными глобальными проблемами здравоохранения. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) наиболее частыми их вариантами являются железодефицитная анемия (ЖДА) как наиболее распространенный тип анемии, и АХВ, которая сама по себе может утяжелять течение основного заболевания за счет перегрузки железом тканей, дополнительной активации и поддержания активности воспаления. В течение последних лет широко обсуждается диагностическая и терапевтическая роль гепсидина как ключевого регулятора метаболизма железа.

Изучение путей регуляции и синтеза гепсидина при иммуновоспалительных РЗ может иметь немаловажное значение для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также к появлению у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии. Наиболее интересными с точки зрения перспективы дальнейшего изучения являются ось интерлейкин 6 – JAK2 – STAT3 и хроническая гипоксия, которая встречается при таких хронических состояниях, как сердечно-сосудистая патология, хроническая болезнь почек, интерстициальное поражение легких и др.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метаболизм железа, гепсидин, интерлейкин 6

Для цитирования: Лила АМ, Галушко ЕА, Семашко АС. Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):519–525.

PATHOPHYSIOLOGY OF IRON AND HEPcidIN METABOLISM: RESEARCH PERSPECTIVES IN RHEUMATOLOGY

Alexander M. Lila^{1,2}, Elena A. Galushko¹, Anna S. Semashko¹

Despite advances in the study of iron metabolism, anemia of chronic inflammation (AI) and iron deficiency remain major global health problems. In immunoinflammatory rheumatic diseases (RD), the most common variants are iron deficiency anemia (IDA) as the most common type of anemia, and AI, which itself can aggravate the course of the underlying disease due to tissue iron overload, additional activation and maintenance of inflammation activity. In recent years, the diagnostic and therapeutic role of hepcidin as a key regulator of iron metabolism has been widely discussed.

The study of the ways of regulation and synthesis of hepcidin in immuno-inflammatory RD may be of great importance for identifying the pathogenetic mechanisms underlying the formation of resistance to therapy, as well as for the appearance of severe concomitant pathology in patients that makes it difficult to prescribe adequate therapy. The most interesting from the perspective of further study are the interleukin 6 – JAK2 – STAT3 axis and chronic hypoxia, which occurs in such chronic conditions as cardiovascular pathology, chronic kidney disease, interstitial lung damage, etc.

Контакты: Семашко
 Анна Сергеевна,
annsemashko@gmail.com
Contacts:
 Anna Semashko,
annsemashko@gmail.com

Поступила 30.08.2022
Принята 13.09.2022

Ключевые слова: arthritis, iron metabolism, hepcidin, interleukin 6

For citation: Lila AM, Galushko EA, Semashko AS. Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: research perspectives in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):519–525 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-519-525

За последнее десятилетие отмечается значительный прогресс в изучении патофизиологии метаболизма железа. Это связано с открытием гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа, а также с расшифровкой природы патологических процессов, характеризующихся нарушением обмена железа [1, 2].

Изучение путей регуляции и синтеза гепсидина при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) может иметь немаловажное значение для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также появления у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии [3–5].

Очевидно, что уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения особенностей анемии при ревматоидном артрите (РА) и, собственно, анемии хронического воспаления (АХВ), может быть использован при изучении ряда вопросов, связанных с перегрузкой железом макрофагов, поддержанием системного воспаления и развитием хронической гипоксии [6–8].

Анемия при РА встречается в 30–70% случаев и связана с увеличением риска инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,64 раза, инсульта – в 1,81 раза и смерти от любых причин – в 1,88 раза [6, 9]. Анемия сама по себе приводит к гипоксии тканей, которая способствует ухудшению прогноза, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска (ИБС, заболевания легких, хронические заболевания почек). Кроме того, пациенты с анемией, у которых на фоне проведенного лечения было зарегистрировано повышение уровня гемоглобина более чем на 1 г/л, отмечали статистически значимое улучшение показателей качества жизни и повышение работоспособности по сравнению с теми, у кого уровень гемоглобина не менялся [10, 11].

Разграничение АХВ и железодефицитной анемии (ЖДА) имеет важное практическое значение: некорректная трактовка причины анемии влечет за собой терапию препаратами железа с риском развития осложнений (перегрузка железом) [7, 11]. Клинической практикой доказано, что стандартный набор биохимических тестов, используемый в практической гематологии, часто недостаточен для объективной оценки степени нарушения обмена железа, причин его развития

и назначения адекватной терапии анемии при РА [6, 12, 13].

Метаболизм железа

Железо является одним из наиболее важных микроэлементов в организме человека. Доказано, что оно принимает участие почти во всех биохимических процессах, включая клеточное дыхание, пролиферацию клеток, биосинтез молекул, несущих кислород, синтез и репарацию нуклеиновых кислот, а также в качестве кофактора во многих других ферментативных реакциях [1, 14]. Следует отметить, что железо влияет на иммунные эффекторные пути макрофагов и, следовательно, на дифференцировку Т-клеток, регулируя активность интерферона (ИФН) γ , образование оксида азота и пластичность Т-хелперных клеток [15]. Считается, что местная и системная доступность железа определяет эффективность антимикробных иммунных эффекторных путей и также может оказывать влияние на врожденный иммунный ответ организма [1, 14].

В физиологических условиях железо находится в двух окислительных состояниях. Трехвалентное (III) железо – это стабильное соединение, плохо растворимое в воде. Для повышения биодоступности в организме человека трехвалентное железо связывается с белками, служащими лигандами, такими как трансферрин и ферритин. Двухвалентное железо (II) растворимо в воде и обладает высокой химической реакционной способностью. В избытке двухвалентное железо приводит к образованию активных форм кислорода, что в конечном итоге способствует повреждению и гибели клеток в печени, сердце, поджелудочной, щитовидной железах и центральной нервной системе [16, 17]. Чтобы уменьшить негативный потенциал перегрузки железом и обеспечить его важную роль в функционировании белков, необходима адекватная регуляция поглощения, распределения и использования этого микроэлемента в организме [2]. Следовательно, контроль метаболизма железа имеет решающее значение, а нарушение его обмена приводит к развитию различных патологических состояний [1, 2, 15].

В организме здорового человека железо, общее количество которого составляет около 4 г, распределяется следующим образом:

- железо, входящее в состав эритрокариоцитов костного мозга и циркулирующих эритроцитов, – 65%;
- тканевое железо (ферменты, содержащие железо, – 4,5%; миоглобин – около 10%) – 14,5%;
- железо запасов (связанное с ферритином, гемосидерином) – 20%;
- железо транспортное (связанное с трансферрином) – 0,2–0,5% [14, 17].

Необходимое железо человек получает с пищей. Ежедневно в организм поступает около 15 мг железа, а всасывается только 1–1,5 мг. При повышенной потребности всасывается большее количество. Поступившее в организм железо соединяется с апотрансферрином и превращает его в насыщенный железом трансферрин [17]. Чем выше насыщение трансферрина железом (НТЖ), тем больше утилизация железа тканями. На следующем этапе трансферрин взаимодействует с трансферриновыми рецепторами, находящимися на клеточной мембране. Затем образовавшийся комплекс путем эндоцитоза проникает в клетку, где железо освобождается от трансферрина при эндосомальном окислении, поступает в митохондрии и в дальнейшем используется для синтеза гема, цитохромов и других железосодержащих соединений.

Создание запасов железа и, при необходимости, быстрая его мобилизация из депо осуществляются ферритином, состоящим из белковой оболочки, которая окружает ядро трехвалентного железа в виде комплексов окиси и фосфата железа. Он содержит примерно 15–20% общего железа и определяется почти во всех тканях; особенно высока тканевая концентрация и синтетическая способность в печени, селезенке и костном мозге [2, 14]. Функция ферритина в основном сводится к созданию запасов железа и обеспечению возможности быстрой мобилизации в зависимости от потребностей. Хранение и захват железа координируются с помощью цитоплазматических субстанций – железорегуляторных белков 1 и 2 [12, 14]. В литературе их обозначают как IRP-1 (iron-regulatory protein 1) и IRP-2. Именно эти белки связываются с железочувствительными ферментами (IRE, iron-responsive elements), представляющими собой мРНК трансферриновых рецепторов и ферритина, и регулируют их трансляцию.

В норме в процессе регуляции метаболизма железа принимают участие белки, которые контролируют всасывание железа из пищи в тонком кишечнике и рециркуляцию его из макрофагов [13, 15, 18]. В течение последних лет широко обсуждается диагностическая и терапевтическая роль гепсидина как ключевого регулятора метаболизма железа [1, 2, 17].

Синтез и регуляция гепсидина

Впервые гепсидин был выделен из мочи в 2000 году [2, 19]. Позднее был обнаружен ген антимикробного пептида гепсидина (*HAMP*, *hepcidin antimicrobial peptide*), отвечающий за выработку гепсидина [1, 2]. Название «гепсидин» было дано с учетом места его синтеза, т.е. гепатоцитов (геп-) и антимикробного потенциала (цидин) [17]. Гепсидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника – прогепсидина, который находится в плазме [2]. Необычной чертой молекулы гепсидина является присутствие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами, что является характерным химическим признаком окислительно-восстановительной реакции

и может определять высокую реактивность. Кроме того, гепсидин структурно подобен дефенсинам – большому семейству антимикробных пептидов врожденного иммунитета, в основном продуцируемых нейтрофилами и эпителиальными клетками [15, 18].

Биологически активная и преобладающая форма гепсидина представляет собой пептид длиной 25 аминокислот. Две другие формы, гепсидин-22 и гепсидин-20, имеют два укороченных аминокислотных конца и биологически менее активны [20].

Гепсидин вырабатывается главным образом гепатоцитами и экскретируется почками. В низких концентрациях синтезируется также в головном и спинном мозге, легких, сердце, скелетных мышцах, кишечнике, желудке, поджелудочной железе, адипоцитах и макрофагах [15].

Молекулярной мишенью гепсидина является клеточный белок – экспортер железа ферропортин [21]. Он поставляет железо в плазму из энтероцитов двенадцатиперстной кишки, участвующих в абсорбции железа из пищи, макрофагов селезенки и печени, а также из гепатоцитов, участвующих в хранении железа.

Функционирование оси гепсидин – ферропортин определяет поступление железа в плазму и осуществляется за счет механизма обратной связи, включающего внутриклеточные и внеклеточные сенсоры железа вместе с различными путями передачи сигнала [1, 20].

Данный процесс требует взаимодействия нескольких белков, таких как HJV (гемоювелин), BMP (костный морфогенетический белок), BMP-рецепторы, HFE (белок гемохроматоза человека), трансферрин, TfR1 и TfR2 (трансферриновые рецепторы), NEO (неогинин), а также SMAD (преобразователь сигналов для рецепторов суперсемейства трансформирующего фактора роста (ТФР) β) и STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3) [1, 22].

Концентрация гепсидина, в свою очередь, регулируется уровнем железа, эритропоэтической активностью костного мозга и наличием/отсутствием воспаления.

Были обнаружены различные молекулярные пути, участвующие в синтезе гепсидина [1, 2, 22]. Среди них наиболее важными являются путь BMP – SMAD, который регулируется экспрессией гена *HAMP* через костный морфогенетический белок (BMP-SMAD), сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3 (STAT3), ось JAK2 – STAT3 (янус-киназа-2 – STAT3), а также путь, регулируемый гипоксией [2, 22–24].

При иммуновоспалительных заболеваниях, в частности РА, наиболее интересными с точки зрения перспективы дальнейшего изучения являются ось интерлейкин (ИЛ) 6 – JAK2 – STAT3 и хроническая гипоксия, которая встречается при таких коморбидных состояниях, как сердечно-сосудистая патология, хроническая болезнь почек, интерстициальное поражение легких и др.

В условиях гипоксии потребность в кислороде возрастает, что является причиной изменения концентрации гепсидина. Гипоксия, в частности, ослабляет выработку гепсидина с помощью различных механизмов, которые включают транскрипционные факторы или факторы, индуцируемые гипоксией (ФИГ) [24, 25]. Индукция ФИГ повышает уровень эритропоэтина (ЭПО), который, в свою очередь, увеличивает экспрессию гормона эритроферрона, что приводит к ингибированию гепсидина [1, 2]. В качестве альтернативы индукция ФИГ также увеличивает выработку

фермента, известного как фурин, который представляет собой протеазу, расщепляющую ФИГ и нарушающую передачу сигналов BMP. Для удовлетворения потребности организма в железе активируется механизм эритропоэза, и уровень ЭПО увеличивается, что дополнительно повышает синтез эритроферрона, приводя к подавлению синтеза гепсидина. Длительно существующая гипоксия приводит к дефициту железа, снижению уровня гемоглобина и возникновению анемического синдрома [1, 2, 26].

Как уже отмечалось, выработка гепсидина в гепатоцитах контролируется комплексом железо – трансферрин. В условиях дефицита железа синтез гепсидина ингибируется из-за связывания комплекса железо – трансферрин с рецептором трансферрина-1, поскольку это связывание не активирует путь BMP – SMAD. Наоборот, при повышенных уровнях железа с ним связывается больше трансферрина, что приводит к соединению данного комплекса с рецептором трансферрина-2 через HFE, вызывая активацию BMP [26, 27].

При воспалительных процессах (рис. 1) экспрессия гепсидина индуцируется посредством высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-22 и активин-В [2, 12, 15]. ИЛ-6, высвобождаемый из макрофагов, взаимодействует с рецептором JAK2, который индуцирует внутриклеточный путь STAT3 для регуляции уровня гепсидина [4, 6, 22]. ИЛ-1 β увеличивает

продукцию гепсидина посредством индукции экспрессии C/EBP β в гепатоцитах [2]. Другой цитокин, ИЛ-22, считается положительным регулятором гепсидина посредством активации пути JAK/STAT3 [4, 28]. Напротив, активин-В, член суперсемейства TFR/BMP, стимулирует выработку гепсидина посредством индукции пути рецептора BMP типа I-Smad1/5/8 [23]. Поскольку ферропортин регулирует высвобождение железа из абсорбирующих энтероцитов в двенадцатиперстной кишке, а также из макрофагов, локализующихся в различных органах и тканях, повышенные уровни гепсидина при воспалении вызывают снижение системной доступности железа за счет расщепления ферропортина на клеточных мембранах и прекращения поступления железа в плазму [16, 21, 28]. Именно этот механизм вызывает дисбаланс клеточного уровня железа, что приводит к развитию АХВ с вторичной перегрузкой железом, прежде всего в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). В то же время «перегрузка» железом макрофагов во время инфекций, по-видимому, представляет собой защитную реакцию организма; при иммуновоспалительных заболеваниях данное состояние является нежелательным, приводя к развитию функционального дефицита железа с формированием анемического синдрома и утяжелению течения заболевания [16, 28].

Кроме того, железо само по себе оказывает множественное воздействие на дифференцировку, функциональную

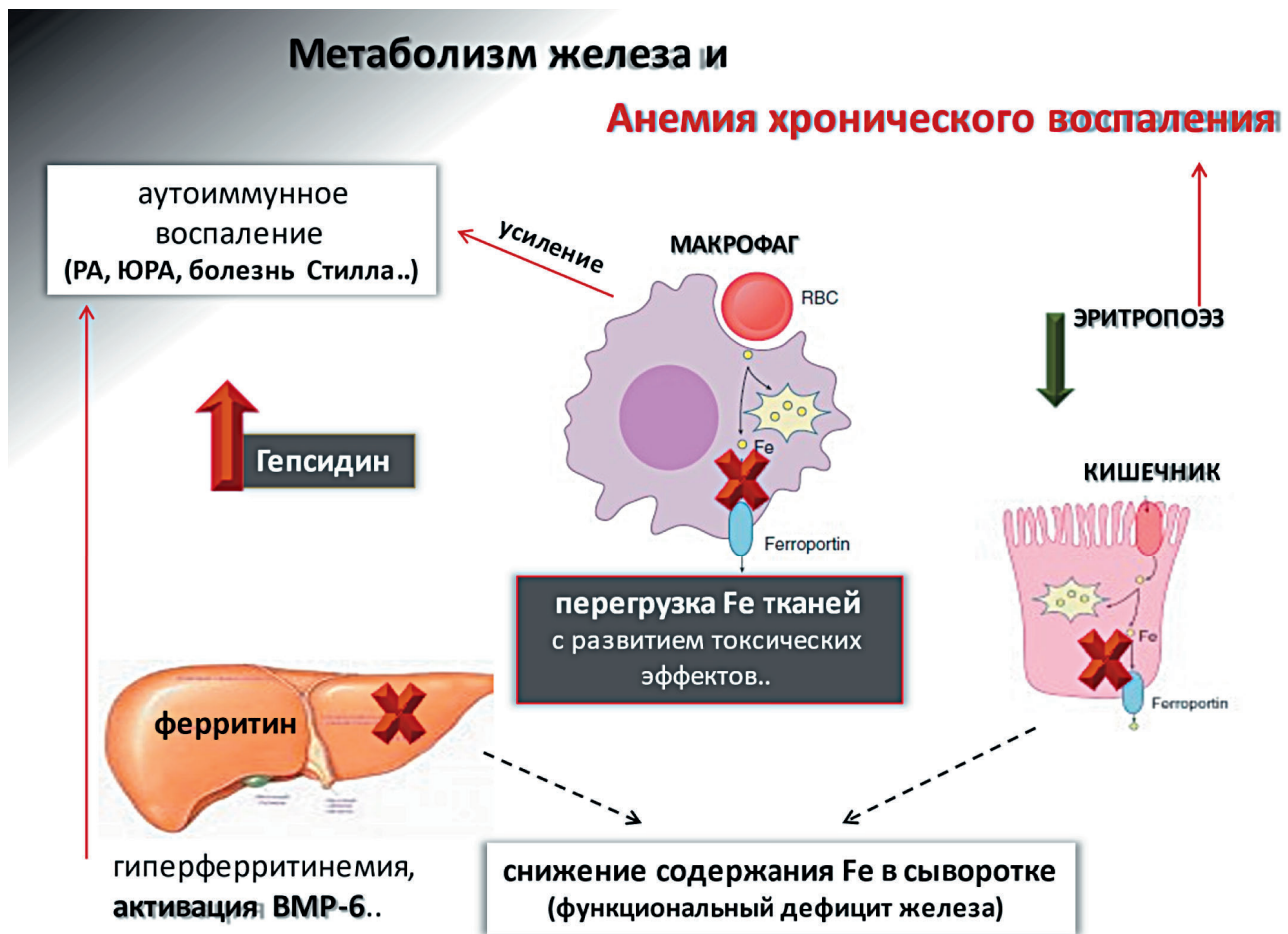


Рис. 1. Схема нарушения обмена железа при анемии хронического воспаления: РА – ревматоидный артрит; ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; RBC – эритроцит (red blood cell); BMP – костный морфогенетический белок (bone morphogenetic protein)

активность и пластичность M1- и M2-макрофагов [1, 18]. Макрофаги M1, которые активируются при распознавании инфекционного патогена либо стимулируются цитокинами (например, ИФН- γ , фактором некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-1, ИЛ-6 или ИЛ-10), вызывают незначительные изменения межклеточных потоков железа, направленные на ограничение доступности необходимого «питательного железа» для циркулирующих патогенов. Напротив, макрофаги M2 оказывают противовоспалительное действие и являются высокоспециализированными для утилизации железа из стареющих эритроцитов посредством эритрофагоцитоза, обеспечивая примерно 90% ежедневной потребности в железе для эритропоэза [15].

Клиническое значение гепсидина при ревматических заболеваниях

За последнее время благодаря широкому применению метода иммуноферментного анализа и возможности получения моноклональных антител проведен ряд работ по определению уровня гепсидина при различных болезнях [2, 6, 15, 26]. Так, например, при лимфопролиферативных и инфекционных заболеваниях, в том числе при коронавирусной инфекции (COVID-19), уровень гепсидина значительно превышает нормальные значения, однако наблюдается также и резкое понижение его содержания в сыворотке

у ряда больных [29]. Авторы предполагают, что эти изменения связаны с активацией клеток СМФ, поскольку у этих пациентов наблюдалось повышение уровня ферритина сыворотки [29]. Эти результаты подтверждают данные о том, что гепсидин не только регулирует метаболизм железа, но и отражает воспалительную активность, а его повышение в сыворотке больных при хроническом воспалении является проявлением острофазового ответа.

В последние годы было показано, что роль гепсидина в организме не ограничивается антибактериальной защитой, поскольку нарушения в экспрессии гена гепсидина связаны с клиническими отклонениями в параметрах обмена железа и в некоторых случаях ассоциируются с анемией [1, 2, 12, 15].

Вместе с тем, несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее время в изучении метаболизма железа, дефицит железа и АХВ по-прежнему остаются серьезными глобальными проблемами здравоохранения. К числу наиболее часто выявляемых при РЗ нарушений относятся ЖДА как наиболее распространенный тип анемии и АХВ, которая сама по себе может утяжелять течение основного заболевания за счет перегрузки железом тканей, дополнительной активации и поддержания воспаления (рис. 2).

Учитывая прогресс в изучении патогенетических путей регуляции метаболизма железа, количественное определение уровня гепсидина в сыворотке у больных РЗ может

Разнонаправленные механизмы АХВ

ось гепсидин - JAK 2- STAT3

перегрузка Fe тканей

Макрофаги:

- усиление иммунного ответа с необратимой продукцией ФНО α и ИЛ6 (плейотропных цитокинов): «**цитокиновый шторм**»
- снижение антимикробных функций, стимуляция роста **микробов**
- усиление восприимчивости к **развитию туберкулеза** и других инфекций (внутриклеточных)
- ускоренное образование **атеросклеротических бляшек** и усиленное поглощение липидов

Гепатоциты:

- ускоренное образование липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с увеличением **атерогенного потенциала**
- увеличение образования пенистых клеток
- **гиперферритинемия** – вторичный эффект на холестерин и поддержание порочного цикла атерогенеза

Энтероциты: влияние на микробиом с развитием дисбиоза

дефицит Fe в сыворотке

- функциональный дефицит железа в эритроидном отделе
- хроническая гипоксия
- дефицит эритропоэтина
- развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП)
- гипотиреоз
- аутоиммунный тиреоидит
- рено-кардиальный континуум
- кардиоваскулярная патология

Рис. 2. Разнонаправленные механизмы при анемии хронического воспаления и сопутствующие заболевания

иметь не только диагностическое значение для определения типа анемии при наличии системного воспаления, но и способствовать разработке методов ее коррекции.

Известно, что при классической ЖДА, характеризующейся наличием истинного дефицита железа не только в сыворотке, но и в тканях, уровень гепсидина существенно снижается, за исключением некоторых случаев повышения у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и хронической гипоксией [26]. Повышенные уровни железа и ферритина в плазме стимулируют экспрессию гепсидина, блокируя дальнейшее всасывание и накопление железа. При ЖДА существование обратной связи между железом и гепсидином приводит к подавлению выработки последнего для обеспечения соответствующей концентрации железа в плазме.

Возникновение АХВ (рис. 1) может быть результатом взаимодействия между осью ИЛ-6 – JAK2 – STAT3 и гепсидином, при котором повышение концентрации ИЛ-6 на фоне развития воспаления у больных РА приводит к увеличению синтеза гепсидина гепатоцитами. Гепсидин, с одной стороны, блокирует выход железа из макрофагов, печени, селезенки и других тканей, вызывая «перегрузку» железом, с другой стороны – снижает абсорбцию железа в кишечнике, что приводит к гипоферремии и в дальнейшем к анемии. К тому же гиперпродукция гепсидина играет «псевдозащитную» роль: блокируя абсорбцию железа из кишечника, гепсидин подавляет пролиферативные процессы и эритропоэз, способствуя прогрессированию анемии, а высокая концентрация ИЛ-6 вызывает увеличение синтеза гепсидина [9]. Это может приводить к угнетению продукции эритропоэтина, стимулируя гипоксию, что поддерживает анемию и способствует персистенции воспаления.

Однако до сих пор многие стороны метаболизма железа и лабораторные изменения при анемии у больных с РЗ, в частности при АХВ, остаются до конца не изученными, что часто является причиной поздней диагностики и неадекватной терапии [2, 9, 11, 12]. К настоящему времени нет однозначных указаний на то, при каком уровне гемоглобина у больных РЗ следует начинать лечение и какому препарату отдавать предпочтение. Кроме того, отсутствуют представления о том, какие комбинации сопутствующих хронических заболеваний и какие изменения отдельных органов оказывают совместно с РА наибольшее негативное влияние на возникновение и утяжеление анемического синдрома у больных РЗ и др.

Таким образом, изучение АХВ у пациентов с иммуновоспалительными РЗ имеет большое практическое и теоретическое значение. Кроме того, требуется проведение исследований влияния АХВ на развитие утомляемости и качество жизни пациентов с воспалительными артритами, что может иметь значение при определении активности этих заболеваний.

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

- Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: Pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(8):640–656. doi: 10.1016/j.tips.2021.05.001
- Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, Bawazeer S, Heydari M, Plygun S, et al. Hepsidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids*. 2020;160:108661. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108661
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3): 263–271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Олюнин ЮА, Насонов ЕЛ. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):660–665. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YA, Nasonov EL. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):660–665 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201489
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500
- Мазуров ВИ, Ли́ла АМ. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. *Медицинский академический журнал*. 2001;1:58. [Mazurov VI, Lila AM. Features of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Medical Academic Journal*. 2001;1:58 (In Russ.)].
- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Демидова НВ, Семашко АС. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10–16. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Demidova NV, Semashko AS. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
- Weiss G. Anemia of chronic disorders: New diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol*. 2015;52(4):313–320. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.004
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al.; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1051–1065. doi: 10.1002/art.20159
- Галушко ЕА, Беленький ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):98–105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-*

- Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(5):98–105 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2012-1189
12. Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis-mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. *Nutrients.* 2021;13(11):3732. doi: 10.3390/nu13113732
 13. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингиби́ция интерлейкина 6 при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
 14. Grillo AS, SantaMaria AM, Kafina MD, Cioffi AG, Huston NC, Han M, et al. Restored iron transport by a small molecule promotes absorption and hemoglobinization in animals. *Science.* 2017;356(6338):608–616. doi: 10.1126/science.aah3862
 15. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135
 16. Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol.* 2014;10:9–17.
 17. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:1721–1741.
 18. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling *in vivo* regulates systemic iron balance. *J Clin Invest.* 2007;117(7):1933–1939. doi: 10.1172/JCI131342
 19. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7811–7819. doi: 10.1074/jbc.M008923200
 20. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell.* 2017;168:344–361. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034
 21. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090–2093. doi: 10.1126/science.1104742
 22. Fillebeen C, Wilkinson N, Charlebois E, Katsarou A, Wagner J, Pantopoulos K. Hepcidin-mediated hypoferremic response to acute inflammation requires a threshold of Bmp6/Hjv/Smad signaling. *Blood.* 2018;132(17):1829–1841. doi: 10.1182/blood-2018-03-841197
 23. Canali S, Zumbrennen-Bullough KB, Core AB, Wang CY, Nairz M, Bouley R, et al. Endothelial cells produce bone morphogenetic protein 6 required for iron homeostasis in mice. *Blood.* 2017;129(4):405–414. doi: 10.1182/blood-2016-06-721571
 24. Mastrogianaki M, Matak P, Mathieu JR, Delga S, Mayeux P, Vaulont S, et al. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis. *Haematologica.* 2012;97(6):827–834. doi: 10.3324/haematol.2011.056119
 25. Taylor M, Qu A, Anderson ER, Matsubara T, Martin A, Gonzalez FJ, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice. *Gastroenterology.* 2011;140(7):2044–2055. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.007
 26. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832–1843. doi: 10.1056/NEJMra1401038
 27. Sankaran VG, Weiss MJ. Anemia: Progress in molecular mechanisms and therapies. *Nat Med.* 2015;21(3):221–230. doi: 10.1038/nm.3814
 28. Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood.* 2007;109(1):353–358. doi: 10.1182/blood-2006-07-033969
 29. Cavezzi A, Menicagli R, Troiani E, Corrao S. COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: A possible unifying hypothesis. *F1000Res.* 2022;11:102. doi: 10.12688/f1000research.108667.2

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

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/>

Хроническая посттравматическая боль: ревматологические и ортопедические аспекты

А.Е. Каратеев¹, В.А. Нестеренко¹, М.А. Макаров¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, П.Е. Дудникова³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А
²ФГБОУ ДПО

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

³Ярославский государственный университет 150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

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

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 24.06.2022
Принята 13.09.2022

Травма вызывает сложную локальную и системную реакцию макроорганизма, которая может вызывать различные функциональные, неврологические и психоэмоциональные нарушения. Одним из наиболее тяжелых осложнений травм скелетно-мышечной системы является хроническая посттравматическая боль (ХПТБ), которая возникает в зависимости от выраженности повреждения в 10–50% случаев. Патогенез этого синдрома имеет многофакторный характер и включает в себя развитие хронического воспаления, дегенеративных изменений (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическая оссификация), патологию мышечной и нервной системы, нейропластические нарушения, приводящие к развитию центральной сенситизации, а также депрессию, тревогу и катастрофизацию. Факторами риска ХПТБ следует считать тяжесть травмы, коморбидные заболевания и состояния (в частности ожирение), стресс и серьезное переживание, связанное с травмой (в рамках посттравматического стрессорного расстройства), развитие посттравматического остеоартрита и хронической тендопатии, генетическую предрасположенность, недостатки лечения и реабилитации в раннем периоде после травмы. На сегодняшний день не существует четкой системы профилактики и лечения ХПТБ. Учитывая патогенез этого страдания, принципиальное значение имеют адекватное обезболивание после травмы, активная противовоспалительная терапия (в т. ч. локальные инъекции глюкокортикоидов), применение гиалуроновой кислоты, медленнодействующих симптоматических средств и аутологических клеточных препаратов – обогащенной тромбоцитами плазмы, мезенхимальных стволовых клеток и др. Однако терапевтические и хирургические методы контроля ХПТБ требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острая травма, осложнения, хроническая посттравматическая боль, посттравматический остеоартрит, тендопатия

Для цитирования: Каратеев АЕ, Нестеренко ВА, Макаров МА, Ли́ла АМ. Хроническая посттравматическая боль: ревматологические и ортопедические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):526–537.

CHRONIC POST-TRAUMATIC PAIN: RHEUMATOLOGICAL AND ORTHOPEDIC ASPECTS

Andrey E. Karateev¹, Vadim A. Nesterenko¹, Maxim A. Makarov¹, Alexander M. Lila^{1,2}

Trauma causes a complex local and systemic reaction of the macroorganism, the consequences of which can be various functional, neurological and psychoemotional disorders. One of the most painful complications of injuries of the musculoskeletal system is chronic post-traumatic pain (CPTP), which occurs, depending on the severity of the damage, in 10–50% of cases. The pathogenesis of this syndrome is multifactorial and includes the development of chronic inflammation, degenerative changes (fibrosis, angiogenesis, heterotopic ossification), pathology of the muscular and nervous systems, neuroplastic changes leading to the development of central sensitization, as well as depression, anxiety and catastrophization. Risk factors for CPTP should be considered the severity of injury, comorbid diseases and conditions (in particular, obesity), stress and serious trauma-related experiences (within the framework of post-traumatic stress disorder), the development of post-traumatic osteoarthritis and chronic tendopathy, genetic predisposition, deficiencies in treatment and rehabilitation in the early period after injury.

To date, there is no clear system of prevention and treatment of CPTP. Considering the pathogenesis of this suffering, adequate anesthesia after injury, active anti-inflammatory therapy (including local injections of glucocorticoids), the use of hyaluronic acid, slow-acting symptomatic agents and autologous cellular preparations – platelet-riched plasma, mesenchymal stem cells, etc. are of fundamental importance. However, therapeutic and surgical methods of CPTP control require further study.

Key words: acute trauma, complications, chronic post-traumatic pain, post-traumatic osteoarthritis, tendopathy
For citation: Karateev AE, Nesterenko VA, Makarov MA, Lila AM. Chronic post-traumatic pain: rheumatological and orthopedic aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):526–537 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-526-537

Травмы и посттравматические осложнения – одна из глобальных медицинских проблем, привлекающих серьезное внимание врачей, ученых и организаторов медицины. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в 2020 г. в России было зафиксировано более 11 млн случаев травм, с которыми было связано 39,6 млн дней нетрудоспособности и 17 тыс. летальных исходов [1].

Травма запускает сложный приспособительный процесс, направленный на компенсацию утраченных функций и восстановление

поврежденных органов и тканей. Он включает локальное воспаление, активацию репарации и ремоделирования, системный «ответ» нейроэндокринной системы, изменение биомеханики движений и защитную поведенческую реакцию. К сожалению, саногенетические механизмы далеко не всегда оказываются эффективными. В зависимости от тяжести травмы, возраста человека (во многом определяющего репаративный потенциал), его физических и психоэмоциональных особенностей, а также наличия коморбидной патологии восстановление после травмы может

быть неполным, определяя развитие серьезных функциональных нарушений, разнообразной локальной и системной патологии. Так, отдаленными последствиями травм могут стать стойкие нарушения биомеханики (связанные с укорочением, деформацией конечности или несращением костей после перелома), неврологические нарушения, остеопороз, локальная мышечная дистрофия, посттравматический остеоартрит (ПТОА) и др. [2–6].

В этом плане весьма наглядной представляется статистика осложнений после одной из наиболее распространенных травм (15–20% от их общего числа) – перелома лучевой кости в разгибательной (Коллеса) и сгибательной (Смита) позиции [7, 8]. В зависимости от тяжести травмы неполное сращение и/или нестабильность запястья отмечаются у 10–35% пациентов, перенесших это повреждение [9, 10]. У 3–5% пациентов возникает тендопатия сухожилия мышц – разгибателей пальцев [11]. Синдром карпального канала – патология, связанная со сдавлением срединного нерва между костями, поперечной связкой кисти и сухожилиями мышц предплечья, которая отмечается у 0,5–21,0% пациентов [12]. Наиболее тягостное неврологическое осложнение, проявляющееся выраженной невропатической болью, сенсорными и вегетативными нарушениями, – комплексный региональный болевой синдром – отмечается у 0,6–3,8% пациентов, перенесших этот перелом [6, 13]. Признаки ПТОА лучезапястного сустава и суставов запястья (в частности, дегенеративные изменения хряща) определяются в 17–32% случаев после осложненных переломов лучевой кости [7, 14].

Как видно, перелом лучевой кости, который многими врачами воспринимается как «амбулаторная» и не слишком опасная травма, чреват широким спектром осложнений, которые оказывают существенное негативное влияние на здоровье пациента, прежде всего вызывая хроническую боль и нарушение функции.

Наиболее тягостным проявлением посттравматических осложнений является интенсивная персистирующая боль, существенно ограничивающая функциональную способность и снижающая качество жизни пациентов. Хроническая посттравматическая боль (ХПТБ) отмечается у 10–50% пациентов в зависимости от тяжести травмы, адекватности консервативного и хирургического лечения, а также психосоциального статуса [15–17]. Так, по данным исследования AURORA – многоцентрового наблюдения когорты из 781 пациента, пережившего автомобильную травму, – через 6 мес. после происшествия у 23% из них отмечалось сочетание посттравматического стресса и выраженной скелетно-мышечной боли (≥ 4 баллов по числовой рейтинговой шкале) [18]. По данным метаанализа 15 исследований, у пациентов, перенесших первичное латеральное растяжение связок голени, «остаточная» боль определялась через 6 мес. в 21,5%, через 12 мес. – в 6,7% случаев [19].

Хроническая посттравматическая боль: роль воспаления

Патогенез ХПТБ имеет сложный комплексный характер и определяется как сохраняющимся или прогрессирующим поражением травмированной области (воспалительно-дегенеративными изменениями), так и избыточной реакцией на периферическую ноцицептивную стимуляцию, связанной с нейропластическими процессами и психоземональными нарушениями.

В процессе травмы происходит разрушение высокодифференцированных клеток (остеоцитов, хондроцитов, тендоцитов, миоцитов) и структурированного межклеточного матрикса (МКМ). Это пусковой момент локальной воспалительной реакции, где ведущую роль играют клетки врожденного иммунитета: дендритные клетки, резидентные макрофаги и синовиальные фибробласты. Необратимое повреждение и последующий некробиоз живой ткани приводит к высвобождению «пула» свободных и поврежденных белков (таких как S100 и белки теплового шока – hsp70, hsp90, gp96 и калретикулин), липопротеидов, аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата и нуклеиновых кислот, различных метаболитов – мочевой кислоты, олигопептидов, креатинина, свободных жирных кислот, ионов (H^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+) и продуктов перекисного окисления липидов, представляющих «молекулярный паттерн повреждения» (DAMP, damage-associated molecular pattern) [20]. DAMP, с одной стороны, способен непосредственно возбуждать болевые рецепторы (вызывая первичное ощущение боли), с другой – является мощным активатором моноцитов и макрофагов, запуская через систему toll-подобных рецепторов (таких как TLR2 и TLR4) внутриклеточные сигнальные пути иммунокомпетентных клеток – NF- κ B, MAPK, MyD88 (TIR)-IRAK и TRIF [21]. Этот эффект индуцирует экспрессию генов, ответственных за синтез цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон (ИНФ) γ , хемокинов (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL-8, CXCL10) и медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, фактора роста нервов (ФРН) и др.). Данные биологически активные субстанции рекрутируют новые клетки воспалительного ответа (моноциты, цитотоксические Т-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты) и повышают проницаемость эндотелия, благодаря чему в межклеточное пространство проникают белки комплемента и брадикинин. Цитокины, хемокины и медиаторы воспаления – прежде всего синтезируемый циклооксигеназой (ЦОГ) 2 простагландин E_2 (ПГЕ $_2$), – взаимодействуя с соответствующими рецепторами на поверхности свободных нервных окончаний, вызывают сенситизацию ноцицепторов, существенно снижая болевой порог («периферическая сенситизация»). В ответ на воспаление в поврежденной ткани резко возрастает концентрация агрессивных протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, -3, -9 и -13, ADAMTS-4 и -5, вызывающих деструкцию основных элементов соединительной ткани МКМ [20–22].

Вообще воспаление – это приспособительная, защитная реакция; его биологическое значение заключается в элиминации разрушенных клеток и поврежденного МКМ, а также в уничтожении патогенов, которые могут проникать в травмированные ткани. Эффективное удаление клеточного детрита и чужеродных антигенов, начало ремоделирования и репарации должны сопровождаться стиханием воспалительного процесса: агрессивная субпопуляция M1 (CCR2) макрофагов сменяется субпопуляцией M2 (CD163, «восстановители») макрофагов, лизирующих и фагоцитирующих иммунные комплексы, цитокины и иммунокомпетентные клетки. Активно синтезируются субстанции, обладающие противовоспалительным и анаболическим действием: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (ТФР) α , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), костно-морфогенетические пептиды

(BMP, bone morphogenetic peptides), резолвины, мареины и др. [20, 23, 24].

Однако значительный объем повреждения, серьезные нарушения биомеханики, провоцирующие постоянный механический стресс — в частности, вследствие неадекватного лечения и реабилитации, нарушения естественной регуляции воспалительного процесса из-за генетической предрасположенности или наличия коморбидной патологии, могут нарушать цикличность воспаления. В итоге оно хронизируется и становится ведущим патогенетическим механизмом, вызывающим развитие посттравматических осложнений [25, 26].

Как было отмечено выше, клетки врожденного иммунитета — прежде всего, резидентные макрофаги — занимают ключевую позицию в развитии хронического посттравматического суставного воспаления. В норме плотный слой макрофагов, помимо неспецифической биологической защиты, выполняет в суставе определенную структурную и барьерную функцию, участвуя (в качестве элемента «физического каркаса») в образовании синовиальной оболочки. Повреждение синовики приводит к дезорганизации слоя макрофагов, которое сопровождается разрывом плотных межклеточных контактов (с деструкцией белков адгезии — интегринов, клаудинов, кадгерин и др.), что в свою очередь становится мощным стимулом клеточного ответа на повреждение (феномен биологической механотрансдукции) и развитие воспалительной реакции. Механический стресс и влияние DAMP — ведущие стимулы активации макрофагов и дифференцировки моноцитов, образования инфламмосомы (NLRP3) и локальной гиперпродукции ИЛ-1β и ИЛ-18, вызывающих и поддерживающих хроническое посттравматическое воспаление [20–22].

Помимо неспецифической воспалительной реакции, принципиальное значение имеет и ответ на травматизацию ткани со стороны системы адаптивного иммунитета. «Обломки» протеинов МКМ (в частности, коллагена I, II типов и протеогликанов), цитозоля и ядер разрушенных клеток скелетно-мышечной системы могут выступать в роли аутоантигенов, «представляться» дендритными клетками, макрофагами и синовиальными фибробластами иммунокомпетентным клеткам и вызывать клеточный и гуморальный иммунные ответы [27–29]. Активация Th2 и Th17, сопровождающаяся дифференцировкой и активацией В-клеток (продуцентов аутоантител) и цитотоксических Т-лимфоцитов, может играть определенную роль в поддержании хронического воспаления при ПТОА. Конечно, эффективный контроль со стороны Т-регуляторных клеток (CD25+FOXP3+) препятствует развитию системной аутоиммунной реакции (иначе каждая травма заканчивалась бы развитием аутоиммунного заболевания); тем не менее «подключение» В- и Т-лимфоцитов (CD8+) в механизм хронического воспаления поддерживает активность основных участников посттравматической патологии — макрофагов и моноцитов [27–29].

Хроническая посттравматическая боль: роль дегенеративных процессов

После небольшой травмы при отсутствии факторов, препятствующих адекватной репарации, происходит полное восстановление поврежденной ткани, воспаление стихает, погибшие высокодифференцированные клеточные элементы замещаются аналогичными, развивающимися

из локального пула мезенхимальных стволовых клеток (МСК), анаболические процессы восстанавливают структурированный МКМ.

Но серьезное повреждение, сопровождающееся вызванными нарушениями биомеханики (вызывающими постоянный механический стресс) и неконтролируемым воспалительным процессом, особенно у людей старших возрастных групп и при наличии коморбидной патологии, нередко приводит к тяжелым структурным изменениям, связанным с дефектами ремоделирования и репарации. Важное значение в патогенезе посттравматических нарушений (в частности, в развитии ПТОА) отводится «альтернативным» М2-макрофагам, дифференцировка которых происходит под влиянием ИЛ-4 [20–22, 30]. В нормальных условиях именно эти клетки тормозят развитие воспаления, осуществляя лизис и фагоцитоз цитокинов, антител, а также находящихся в состоянии апоптоза нейтрофилов и Т-киллеров. Однако широкое распространение М2-макрофагов в поврежденной области и гиперпродукция последними факторов роста — ТФР-α, СЭФР, ФРФ, BMPs и др. — становится причиной развития дегенеративных процессов [31–34]. Эти изменения наиболее выражены при персистирующем воспалении и истощении пролиферативного потенциала МСК. Происходит замещение высокодифференцированных клеток фибробластами, формирующими грубую фиброзную ткань, в которую «прорастают» новообразованные сосуды (неоангиогенез) и тонкие немиелинизированные С-волокна нейронов (неонейрогенез, спраунтинг), хаотично внедряются очаги остеогенеза (гетеротопическая оссификация) [31–34]. В итоге серьезная травма, сопровождающаяся переломом кости, приводит к формированию грубой *костной мозоли* и повреждению сухожилия (*ангиофибропластической трансформации* последнего), а при повреждении области сустава — к фибротическим изменениям субхондральной кости (*субхондральный склероз*) и развитию остеофитов [35–37]. Эти изменения резко меняют устойчивость травмированной области скелетно-мышечной системы к механическому стрессу, повышая риск повторных травм и способствуя хронизации воспаления. Новообразованные С-волокна и сенситизированные болевые рецепторы гораздо более восприимчивы к ноцицептивным стимулам. Вместе с нейропластическими изменениями, вызывающими феномен *центральной сенситизации (ЦС)*, и психоэмоциональными нарушениями (см. ниже) это обуславливает значительное снижение толерантности к боли, которая в этом случае может возникать и иметь высокую интенсивность при небольшом повреждении и даже физиологических нагрузках (рис. 1).

Хроническая посттравматическая боль и посттравматический остеоартрит

В том случае, когда травма затрагивает структуры сустава, и в последующем достаточно быстро развивается ХПТБ, сохраняются или прогрессируют визуализируемые изменения — синовит, остеоит, деструкция суставного хряща, субхондральной кости и связочного аппарата, правомочен диагноз ПТОА [38, 39]. Хорошо известна связь ПТОА коленного сустава с повреждением передней крестообразной связки (ПКС) и менисков [40].

Общепризнанной дефиниции ПТОА пока не разработано. В отчете международной экспертной группы по профилактике ПТОА, опубликованном в 2019 г., отмечается,

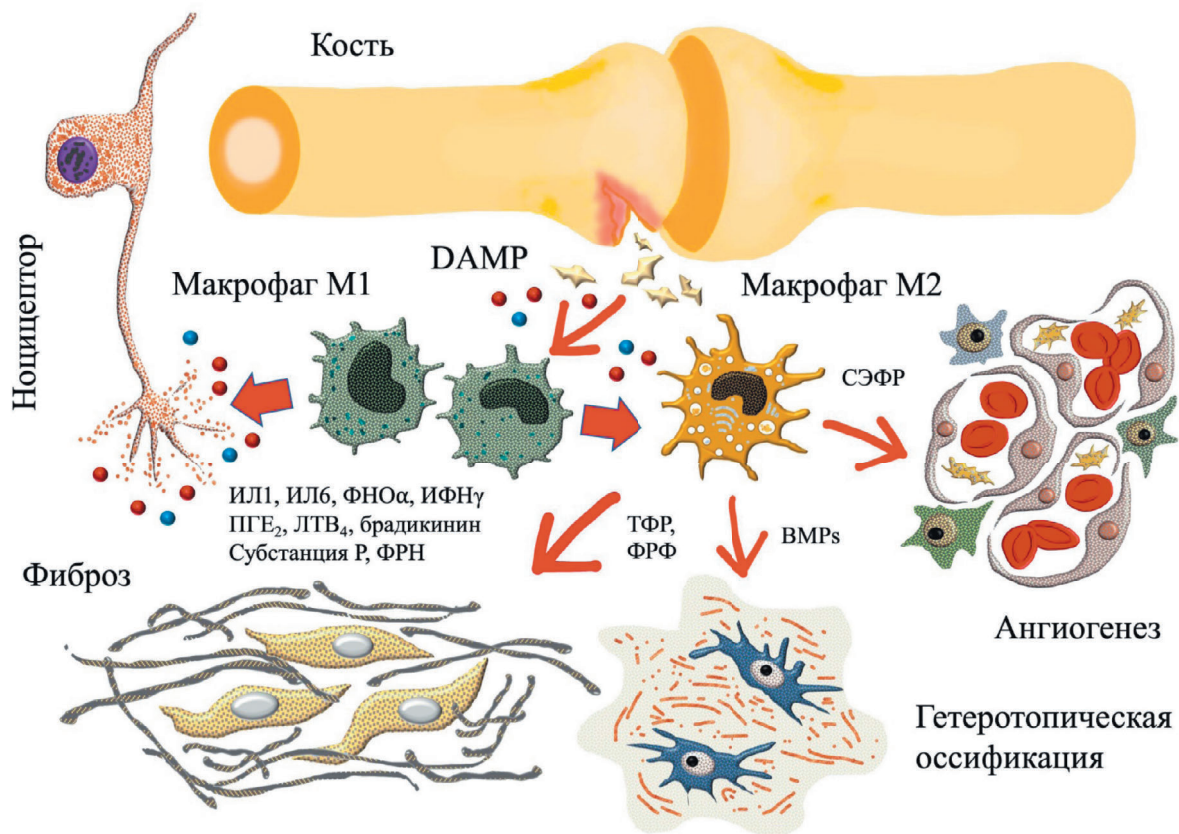


Рис. 1. Морфологическая основа хронической посттравматической боли: DAMP – молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (damage-associated molecular pattern); ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИФН – интерферон; ПГ – простагландин; ФРН – фактор роста нервов; ТФР – трансформирующий фактор роста; ФРФ – фактор роста фибробластов; BMP – костные морфогенетические пептиды (bone morphogenetic peptides); СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста

что у 50% лиц, перенесших повреждение ПКС и мениска, в течение 10 лет развивается «симптоматический рентгенологический» остеоартрит (ОА). При этом данное заболевание участники экспертного совета относили именно к ПТОА («so-called post-traumatic OA») [41].

Соотношение ПТОА и первичного ОА составляет примерно 1:5/1:10: так, по данным на 2010 г., в США насчитывалось 27 млн пациентов с ОА и 5,6 млн больных ПТОА [42].

Особенностями последнего являются высокий уровень воспалительной активности и быстрое прогрессирование структурных изменений. ПТОА нередко поражает суставы, которые не относятся к числу основных «мишеней» первичного ОА, такие как плечевой, акромиально-ключичный, локтевой и голеностопный. Вовлечение этих структур составляет не более 10% от общего числа случаев первичного ОА. Напротив, «нетипичная» локализация ОА весьма характерна для ПТОА: их относительная частота достигает 75% в общей структуре данной патологии [43–46].

Клиническая картина ПТОА гетерогенна: помимо характерных для ОА механической и стартовой боли, при этой патологии нередко появляются боли воспалительного характера, возникающие или усиливающиеся в ночные часы и в состоянии покоя; симптомы, связанные с поражением околосуставных мягких тканей (тендиниты, энтезопатия, бурситы), мышц (стойкий гипертонус, локальная атрофия и болезненные точки (tender points)); проявления, связанные с неврологическими осложнениями исходной травмы (туннельные синдромы, посттравматическая

невропатия), ЦС и психоэмоциональными нарушениями (см. ниже) [38–40].

Диагностика ПТОА вызывает определенные затруднения, особенно у лиц молодого возраста. Без выявления типичных рентгенологических изменений (начиная от 2-й стадии по Kellgren – Lawrence) трактовка клинических проявлений данной патологии будет спорной. Имеющаяся симптоматика может быть обусловлена затянувшимся периодом восстановления после травмы (т.е. процессом саногенеза с потенциально благоприятным завершением) или ранним ОА, т.е. дебютом хронического заболевания, функциональный исход которого обычно неблагоприятен [47, 48].

Для ранней диагностики ПТОА может быть использована магнитно-резонансная томография, которая позволяет выявлять дорентгенологические изменения пораженных суставов (признаки синовита, повреждения связочного аппарата, остейта). Следует также учитывать сохранение или нарастание уровня лабораторных маркеров воспаления, костного и хрящевого катаболизма – С-реактивного белка, b-CrossLaps, CTX-II, COMP, ММП-3 и др. [47, 48].

Центральная сенситизация и психоэмоциональные нарушения в развитии посттравматической боли

Помимо описанных «периферических» механизмов формирования ХПТБ (воспаления и дегенеративных изменений как последствия тканевого повреждения), развитие

хронического болевого синдрома немыслимо без вовлечения «центральных» структур нервной системы, в которых происходит модуляция ноцицептивных стимулов и формируется соответствующая эмоциональная и поведенческая реакция [49].

Длительная болевая афферентация приводит к изменениям нейронов ноцицептивной системы: повторная многократная деполяризация клеточной мембраны и выбросы нейромедиаторов синапсом в процессе передачи болевого сигнала приводят к истощению энергетических ресурсов и трансминерализации нейрональных клеток, накоплению ионов H^+ и K^+ , продуктов клеточного метаболизма, нейромедиаторов и нейротрофинов (кальцитонин-ген-родственный пептид, субстанция P, ФРН, BDNF, NF-3 и NF-4) в перинеуральном пространстве. Развивающаяся в ответ на это реакция глиальных клеток (астроцитов, олигодендроцитов, шванновских клеток, резидентных макрофагов) сопровождается гиперпродукцией цитокинов, хемокинов и провоспалительных медиаторов (включая ПГЕ₂) – возникает т. н. «асептическое нейрональное воспаление», которое становится основным фактором, способствующим развитию нейропластических изменений. Ведущую роль в этом процессе играют нейрональные рецепторы, активирующиеся цитокинами ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α и др., а также медиаторами воспаления (рецепторы EP1-4, BDKRB1 и -2, p75NTR, TrkA и др.). «Включение» этих рецепторов приводит к открытию нейрональных ионных каналов (TRP, transient receptor potential) – потенциал- (TRPA, TRPC, TRPV, TRTL, TRPM) и лиганд-зависимых (AMPA, NMDA, GABA, 5-HT₂, nAChR), что приводит к уменьшению трансмембранного потенциала нейронов, снижению болевого порога и расширению афферентной зоны. Нейропластические процессы вначале захватывают нейроны задних рогов спинного мозга (первое «переключение» ноцицептивных нейронов и область первичной модуляции болевого сигнала), а затем и вышележащих отделов ноцицептивной системы. Клинически это проявляется феноменом «взвинчивания» (усиления боли при повторных ноцицептивных и неноцицептивных стимулах), появлением гипералгезии, аллодинии и распространенной боли. Совокупность этих патологических проявлений нейропластических процессов обозначается термином «ЦС» [50–53].

Роль ЦС в развитии ХПТБ подтверждается рядом клинических исследований. Так, в работе L.C. McKernan и соавт. [49, 54], обследовавших 202 пациента с хронической болью, была показана ассоциация между этим синдромом, предшествующей травмой и наличием признаков ЦС, выявлявшихся с помощью трех опросников: MBM (Мичиганская карта тела (Michigan Body Map) – показатель распространенной боли), опросника боли МакГилла и опросника CSI (опросник ЦС). Исследование M.M. Cortez и соавт. [55], в котором оценивалась частота ЦС у лиц с посттравматической головной болью, показало наличие признаков гипералгезии и аллодинии у 79% пациентов. По результатам метаанализа 31 исследования, проведенного В.А. Kleuykamp и соавт. [56], у трети лиц с фибромиалгией отмечалось наличие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). По данным А.Е. Wluka и соавт. [57], которые провели метаанализ 5 исследований, наличие симптомов невропатической боли (оценка по опроснику PainDETECT >13), свидетельствующее о ЦС,

повышало вероятность развития послеоперационной боли в 2 раза (относительный риск (ОР) – 2,05; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,51–2,79).

Другим фактором, оказывающим существенное влияние на развитие ХПТБ, являются психоэмоциональные нарушения – депрессия, тревога, катастрофизация, которые отмечаются до или возникают непосредственно после травмы, в т. ч. в рамках ПТСР [58, 59]. Взаимосвязь между формированием посттравматической боли и психическим переживанием травматического события была подтверждена результатами масштабного исследования «Реестр близнецов эпохи Вьетнама», в ходе которого проводилась оценка состояния 5791 мужчины, служившего в армии США в 1965–1975 гг. Было показано, что развитие хронической боли (ее различные проявления – фибромиалгия, синдром хронической усталости, мигрень, головная боль напряжения, хроническая боль в суставах и спине и др.) чаще отмечалось у лиц, перенесших травматическое событие и ПТСР [60]. В исследовании W. Liu [61], в котором оценивались факторы риска ХПТБ в области локтя у 108 пациентов, была отмечена ассоциация данной патологии с депрессией и тревогой: ОШ=1,236 и ОШ=1,212 соответственно. Взаимосвязь между психоэмоциональными нарушениями и развитием посттравматической головной боли была показана в работах Н. Ashina и соавт. [62] и К.М. Naugle и соавт. [63]. Недавно S. Breazeale и соавт. [64] был представлен систематический обзор 12 исследований ($n=2092$), в которых изучалась частота психоэмоциональных нарушений после травм скелетно-мышечной системы. Согласно полученным данным, тревога после травмы отмечалась у 35,3 и 36,8% пациентов через 3 и 6 мес. соответственно и у 11,5–55,9% пациентов при наблюдении в течение 10 лет. Тревожное состояние часто сочеталось с депрессией, болью и ПТСР, оказывая существенное негативное влияние на функцию и общие показатели психического здоровья.

Факторы риска развития посттравматической боли

Выявление предикторов ХПТБ имеет принципиальное значение для профилактики развития данной патологии, позволяя определять группы пациентов, перенесших травму, нуждающихся в активном наблюдении, лечении и реабилитации.

Одним из наиболее важных факторов риска развития ХПТБ, как было отмечено выше, является комплекс психоэмоциональных нарушений, сопровождающих травму. Доказательством данного факта может служить недавно опубликованная работа Т.М. Benedict и соавт. [65], представляющая метаанализ 20 исследований, в которых оценивалось состояние здоровья ветеранов США. Согласно проведенным расчетам, наличие ПТСР было четко взаимосвязано с хронической болью и патологическими состояниями, ассоциированными с хроническим болевым синдромом, включая инвалидизацию, депрессию, катастрофизацию и нарушения сна.

На развитие ХПТБ также влияет тяжесть травмы и множественность поражения. Эта зависимость показана в ряде метаанализов исследований, в которых изучалось развитие осложнений после травмы позвоночника, хлыстовой травмы шеи и политравмы [66–68].

Существенное влияние на развитие ХПТБ может оказывать избыточный вес. Ожирение – это не только

повышение механической нагрузки на поврежденную область скелетно-мышечной системы, но и хроническое воспаление, связанное с выработкой жировой тканью адипокинов и провоспалительных цитокинов. «Вмешательство» гормонов, обладающих провоспалительным действием (лептина, адипонектина, апеллина, хемерина, висфатина и др.), а также синтезируемых резидентными макрофагами жировой ткани ИЛ-6, ФНО- α , МСР-1 и др. в развитие посттравматического воспаления нарушает цикличность последнего и ведет к его хронизации [69, 70]. Роль ожирения в развитии хронической боли доказана серией исследований. Так, по результатам недавно опубликованного метаанализа М. Qian и соавт. [71], включающего данные 14 исследований ($n=40\ 999$), избыточный вес и ожирение статистически значимо ассоциировались с наличием хронической боли: обобщенное ОШ=1,166 (95% ДИ: 1,104–1,232; $p<0,01$) и ОШ=1,786 (95% ДИ: 1,530–2,085; $p<0,01$) соответственно.

Большой интерес вызывает поиск генетических предикторов формирования ХПТБ. Известно, что полиморфизм генов, отвечающих за образование и метаболизм нейромедиаторов, цитокинов и медиаторов воспаления, а также синтез структурных белков клеточных рецепторов и трансмембранных ионных каналов, может существенно влиять на развитие воспалительного процесса и функцию ноцицептивной системы. Имеется серия работ,

в которых показана роль мутации ряда генов, таких как *COMT* (катехол-О-метилтрансфераза), *HTR2A* (5-НТ2А-рецептор), *FKBP5* (глюкокортикоидный рецептор), *ESR1* (рецептор эстрогена), *ADRB2* (β 2-адренорецептор), *OPRM1* (μ -опиоидный рецептор), *SLC6A* (транспортер серотонина), *SCN9A* (ионный канал $\text{NaV}_{1.7}$), *KCNS1* (ионный канал $\text{Kv}_{1.2}$) и др., в развитии разнообразных хронических болевых синдромов, в т. ч. ХПТБ (табл. 1) [72–74].

Недостатки терапии и риск развития посттравматической боли

Неадекватный контроль боли в раннем послеоперационном периоде – важный фактор риска формирования ХПТБ. Сохранение интенсивных болевых ощущений в первые дни и недели после травмы, что может быть связано с неадекватной иммобилизацией и недостаточным обезболиванием, запускает каскад негативных процессов, способствующих хронизации воспаления, развитию выраженных нарушений биомеханики и нейропластических изменений. Серьезные страдания, связанные с травмой, формируют негативный психологический настрой и стрессорное переживание, которые приводят к развитию ПТСР, депрессии и тревоги, что, как было указано выше, является одним из принципиальных элементов патогенеза ХПТБ [75–77].

Таблица 1. Факторы, определяющие развитие хронической посттравматической боли

| Факторы | Механизм развития | Молекулярные представители | Биологическое значение |
|---|---|--|--|
| Хроническое воспаление | Активация клеток врожденного и адаптивного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты) при разрушении ткани и образовании DAMP на фоне врожденных и приобретенных нарушений регуляции воспалительной реакции | Цитокины: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α , ГМ-КСФ Хемокины: CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL8, CXCL10 Медиаторы воспаления: ПГЕ ₂ , ЛТВ ₄ , NO, гистамин, серотонин | Активация и сенситизация болевых рецепторов; развитие дегенеративных процессов |
| Дегенеративные процессы: неоангиогенез, неонейрогенез (спраутинг), фиброз, гетеротопическая оссификация | Разрушение высокодифференцированных клеток и межклеточного матрикса при повреждении и хроническом воспалении, активации М2-макрофагов, неполноценная репарация | Факторы роста (основной источник – М2-макрофаги): ТФР- α , ФРФ, СЭФР, BMPs, ФРН | Формирование грубой рубцовой ткани, нарушение биомеханических свойств и снижение болевого порога |
| Нейропластические процессы | Активация глиальных клеток под воздействием цитокинов, хемокинов, медиаторов воспаления и факторов роста; активация потенциал- и лиганд-активируемых нейрональных ионных каналов, стойкое повышение возбудимости нейронов | Нейромедиаторы и нейротрофины: ФРН, КГРП, брадикинин, субстанция Р, глутамат, аденозин | Периферическая и центральная сенситизация: значительное снижение болевого порога, расширение афферентной ноцицептивной зоны, аллодиния |
| Психоземotionalные нарушения | Психотравмирующая реакция на травму и ее последствия; нарушение нейромедиаторных процессов под воздействием нейропластических изменений и системного хронического воспаления | Цитокины: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α , ГМ-КСФ Нейротрофины: BDNF, NF-3, NF-4, CNTF, IGF-1 Дисбаланс нейромедиаторов: серотонина, дофамина, норадреналина, ГАМК | Избыточная «эмоциональная» реакция на боль, важный элемент патогенеза распространенной боли |
| Генетические факторы | Мутации генов, отвечающих за синтез нейромедиаторов и их метаболизм, белков клеточных рецепторов и трансмембранных ионных каналов | Гены <i>COMT</i> , <i>HTR2A</i> , <i>FKBP5</i> , <i>ESR1</i> , <i>ADRB2</i> , <i>OPRM1</i> , <i>SLC6A</i> , <i>SCN9A</i> , <i>KCNS1</i> и др. | Повышение риска хронизации воспаления и развития нейропластических процессов |

Примечание: DAMP – молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (damage-associated molecular pattern); ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CCL – хемокины CC-лиганды; CXCL – хемокины подсемейства CXC-лигандов; ПГ – простагландин; ЛТВ₄ – лейкотриен В₄; NO – оксид азота; ТФР – трансформирующий фактор роста; ФРФ – фактор роста фибробластов; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; BMP – костный морфогенетический пептид (bone morphogenetic peptide); ФРН – фактор роста нервов; КГРП – кальцитонин-ген-родственный пептид; BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor); NF – нейротрофический фактор (neurotrophic factor); CNTF – цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor); IGF – инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor); ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; COMT – катехоламин-О-метилтрансфераза (catechol-O-methyl transferase); HTR2A – 5-гидрокситриптофан 2А-рецептор (5-hydroxytryptamine receptor 2A); FKBP5 – рецептор глюкокортикоидов (FK506 binding protein 5); ESR – рецептор эстрадиола (estrogen receptor); ADRB2 – β 2-адренорецептор (adrenoceptor beta 2); OPRM1 – μ -опиоидный рецептор (Opioid Receptor Mu 1); SLC6A – транспортер серотонина (solute carrier family 6); SCN9A – натриевый ионный канал (sodium voltage-gated channel alpha subunit 9); KCNS1 – калиевый ионный канал (potassium voltage-gated channel subfamily S member 1)

К сожалению, далеко не все пациенты после травм получают должное обезболивание. Так, по данным E. Quattromani и соавт. [78], оценивших лечение 463 пациентов, перенесших тупую травму, лишь 70% лиц ≥ 65 лет и 84% лиц более молодого возраста получили эффективную анальгезию. Близкие данные были показаны в работе A. Ко и соавт. [79]: в когорте из 183 пациентов ≥ 55 лет, перенесших травму, эффективное обезболивание было достигнуто лишь у 73%. Метаанализ 15 исследований, в которых оценивалось обезболивание в urgentных ситуациях, выявил проблемы, связанные с формированием программы анальгетической помощи, оценкой результатов лечения и контролем за состоянием пациентов [80].

Дискуссионным вопросом является необходимость широкого применения хирургических операций в раннем посттравматическом периоде. По мнению ряда экспертов, активная хирургическая тактика – санация травмированной области с удалением разрушенных тканей (в частности, резекция мениска при травме коленного сустава), пластика поврежденных связок и хирургическая стабилизация – позволяет предупредить развитие ПТОА и тендопатии. Так, по данным серии исследований, пластика ПКС в ближайшие недели после травмы позволяет снизить риск прогрессирования повреждения мениска, ПТОА и последующего эндопротезирования коленного сустава [81–83].

Однако имеются и противоположные данные. Базируясь на серьезном клиническом материале, D.Y. Ding и соавт. [84] сделали вывод о том, что ранняя пластика ПКС может приводить к худшим отдаленным результатам. Они проанализировали потребность в повторных хирургических вмешательствах у 270 пациентов, которым после травмы коленного сустава провели пластику ПКС в остром периоде (< 3 недель), у 5971 пациента, которым провели аналогичную операцию в подостром периоде (от 3 недель до 3 месяцев), у 5959 пациентов, которым операция была отложена на 3–9 мес., и у 3595 пациентов, которым операция была проведена спустя ≥ 9 мес. после травмы. Риск повторной операции при наблюдении до 6 лет был статистически значимо выше для пациентов, перенесших пластику ПКС в остром (ОР=2,04; 95% ДИ: 1,43–2,91; $p < 0,001$) и подостром (ОР=1,31; 95% ДИ: 1,11–1,54; $p = 0,002$) периодах в сравнении с более поздними или отложенными операциями. В недавно опубликованной работе M. Cuzzolin и соавт. [85], представляющей метаанализ 12 исследований, было показано, что проведение пластики ПКС после травмы последней не имеет преимуществ в отношении снижения риска развития ПТОА в сравнении с консервативной терапией. С другой стороны, хирургическая тактика определяла преимущество в отношении восстановления функции сустава и снижения риска повторных операций по поводу вторичного повреждения мениска. Метаанализ 4 исследований (140 хирургических и 240 терапевтических пациентов), проведенных K.P. Haggis и соавт. [86], показал несколько большую частоту развития ПТОА при наблюдении > 10 лет у лиц, перенесших оперативное лечение, в сравнении с лицами, получавшими консервативную терапию – 41,4 и 30,9% соответственно.

Столь же спорным является вопрос о целесообразности раннего оперативного вмешательства при травме сухожилий мышц – ротаторов плеча [87]. Так, в работе L. Finger и соавт. [88] проводилось сравнение отдаленных результатов лечения у 78 пациентов с повреждением сухожилий ротаторов, которым выполнялась хирургическая операция

в течение первого года, и у 65 пациентов с такой же патологией, которым хирургическая операция была выполнена через год и более после травмы. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по выраженности боли, нарушения функции, а также потребности в повторных оперативных вмешательствах. Иные результаты были показаны в работе M.J. Gutman и соавт. [89], которые сравнили результаты раннего (в первые 4 мес. после травмы) и более позднего оперативного лечения у 206 пациентов с повреждением сухожилий ротаторов плеча. В итоге функциональный исход был лучше в группах «ранней» хирургии: оценка улучшения была выше на 10,3 балла по шкале ASES ($p = 0,008$), на 1,8 балла по шкале простого плечевого теста ($p = 0,001$), на 8,6 балла по шкале SANE ($p = 0,033$) и на 0,93 балла по числовой рейтинговой шкале боли ($p = 0,028$), чем в группе более позднего хирургического вмешательства.

Посттравматическая боль: терапевтические подходы

Общепризнанных рекомендаций по профилактике и лечению ХПТБ не существует. По сути, данная патология должна рассматриваться как один из вариантов хронической скелетно-мышечной боли, и ведение пациентов с ХПТБ целесообразно основывать на терапевтических и хирургических подходах, разработанных для состояний, определяющих развитие ХПТБ: ПТОА, хронической тендопатии, ЦС и психоэмоциональных нарушений.

Профилактика ХПТБ заключается в эффективном купировании острой боли, подавлении локального воспаления и замедлении развития дегенеративных процессов [90].

Контроль боли после травмы достигается продуманной программой анальгетической терапии с использованием персонализированного мультимодального подхода [91, 92]. Средством «первой линии» здесь являются локальные и системные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые можно использовать в комбинации с парацетамолом, усиливающим обезболивающий потенциал НПВП. В российском исследовании РАПТОР, в котором оценивались результаты обезболивания при переломе лучевой кости, травме ПКС и менисков коленного сустава и повреждении связок голени у 1115 амбулаторных пациентов, использование НПВП потребовалось во всех случаях, причем прием до 7 дней – у 43,3%, прием в течение 7–14 дней – у 41,8%, прием ≥ 2 нед. – у 14,9% пациентов [93].

Большое значение имеет использование местных анестетиков (лидокаин, бупивакаин, ропивакаин), которые вводятся непосредственно в область травмы (область гематомы) или применяются в виде проводниковой анестезии. Опиоиды применяют аккуратно и короткими курсами, при тяжелых травмах, отсутствии эффекта от НПВП или местных анестетиков, а также при противопоказаниях для использования последних. Во всех случаях необходима адекватная иммобилизация для предотвращения движений в травмированной области, которые могут приводить к повторным повреждениям мягких тканей и усилению боли [91, 92].

Важным элементом предотвращения развития ПТОА или тендопатии является локальная противовоспалительная терапия. Так, в серии исследований на биологических моделях было показано, что внутрисуставные инъекции (ВСИ) глюкокортикоидов (ГК) способны существенно

снизить риск развития экспериментального ПТОА [94–96]. Наглядным примером влияния этих препаратов на развитие воспаления после травмы является работа С. Lattermann и соавт. [97], которые сравнили действие ВСИ ГК или плацебо через 4 дня и 2 нед. после повреждения ПКС. Концентрация маркера деградации коллагена СТХ-II была статистически значимо выше у получавших плацебо или ГК через 2 нед. после травмы в сравнении с пациентами, которым ВСИ ГК проводились через 4 дня после травмы.

Учитывая большую роль ИЛ-1 в развитии острого посттравматического воспаления, была проведена серия работ, в которых оценивалась эффективность ингибиторов ИЛ-1 для профилактики экспериментального ПТОА. Согласно результатам метаанализа 11 таких исследований, ингибиторы ИЛ-1 способны предотвращать развитие ПТОА после острых травм [98]. Однако, по данным клинического исследования, ВСИ ингибитора ИЛ-1 анакинры в дозах 50 и 150 мг оказалось малоэффективным при лечении ОА коленного сустава [99].

Имеются ограниченные клинические данные, свидетельствующие об эффективности локального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты для профилактики ПТОА и хронической тендопатии [100, 101]. Также может обсуждаться возможность применения медленнодействующих симптоматических средств (МДСС, SYSADOA), способных оказывать анальгетическое, противовоспалительное и анаболическое действие и обладающих весьма благоприятным профилем безопасности [102].

Так, большой интерес для профилактики развития ХПТБ представляет использование диацереина – представителя группы МДСС, зарекомендовавшего себя как эффективное и достаточно безопасное средство для лечения ОА. Этот препарат имеет серьезную доказательную базу, подтвержденную экспертами международной группы ESCO [103]. Недавно были опубликованы данные рандомизированного контролируемого исследования DISSCO, в ходе которого 288 больных ОА в течение 6 мес. получали диацереин в дозе 100 мг/сут. или цефекоксид в дозе 200 мг/сут. По результатам этой работы было показано, что диацереин не уступает НПВП, обеспечивая стойкий контроль хронической боли: динамика индекса WOMAC боль составила $-11,1 \pm 0,9$ и $-11,8 \pm 0,9$ соответственно [104]. Серия российских клинических работ, в т. ч. масштабное многоцентровое исследование РОКАДА ($n=2790$), демонстрируют хороший анальгетический потенциал диацереина (Диафлекс) при отсутствии серьезных нежелательных реакций [105].

Для контроля ХПТБ может также использоваться гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) – хорошо известный российским врачам инъекционный препарат, который широко применяется при ОА и хронической боли в спине. Этот препарат также имеет широкую

доказательную базу эффективности и безопасности [106], а наличие в официальных показаниях, помимо ОА, позиций «дегенеративно-дистрофические заболевания суставов» и «менископатия» позволяет свободно назначать его в раннем посттравматическом периоде в качестве средства для контроля симптомов и профилактики ПТОА. Важно отметить, что данные масштабного наблюдательного исследования ГЛАДИОЛУС, в котором исследовался терапевтический потенциал Румалона при ОА у пациентов с предшествующей неэффективностью НПВП ($n=2955$), показали существенное улучшение результатов лечения при комбинированном использовании этого препарата вместе с диацереином (Диафлексом) [107].

Заключение

Посттравматические осложнения – актуальная медицинская и социальная проблема, требующая серьезного внимания со стороны врачей различных специальностей и организаторов медицины. Последствиями травмы могут быть воспалительные и дегенеративные изменения, захватывающие костные структуры, суставы и связочный аппарат. Воспаление, фиброз, неоангиогенез, биомеханические и неврологические нарушения, ЦС и психоэмоциональные проблемы составляют базис, на котором формируется синдром ХПТБ. Многофакторный патогенез этого страдания требует персонифицированного терапевтического подхода – тщательного контроля состояния пациента после травмы, анализа факторов риска, активного лечения с использованием МДСС, гиалуроновой кислоты и аутологических клеточных препаратов для предупреждения развития ПТОА и хронической тендопатии.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено в рамках научной темы «Создание прогностической модели хронической боли путем выявления генетических, биохимических и биофизических предикторов нарушения естественных репаративных процессов, развития воспаления и ноцицептивного ответа, разработка методологии ее предупреждения на основе персонифицированной фармакотерапии и применения клеточных терапевтических технологий. Персонифицированный подход к психофармакотерапии и психотерапии психических расстройств у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (регистрационный номер FURS-2020-0009).

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. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. Официальное издание. М.; 2021. [Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia. Official publication. Moscow; 2021 (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf> (accessed: 28.12.2022).
2. Загородний НВ, Колесник АИ, Лазарев АФ, Солод ЕИ, Очуренко АА, Бухтин КМ, и др. Современные тенденции в оперативном лечении больных с повреждениями таза и вертлужной впадины (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2020;26(2):266–274. [Zagorodny NV, Kolesnik AI, Lazarev AF, Solod EI, Ochurenko AA, Bukhtin KM, et al. Current trends in the surgical treatment of patients with pelvic and acetabular injuries (literature review). *Genij Ortopedii*. 2020;26(2):266–274 (In Russ)]. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-266-274
3. Gribble PA, Bleakley CM, Caulfield BM, Docherty CL, Fourchet F, Fong DT, et al. Evidence review for the 2016 International Ankle Consortium consensus statement on the prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains. *Br J Sports Med*. 2016;50(24):1496–1505. doi: 10.1136/bjsports-2016-096189

4. Singh P, Chazaud B. Benefits and pathologies associated with the inflammatory response. *Exp Cell Res.* 2021;409(1):112905. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112905
5. Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C. Carpal and cubital tunnel and other, rarer nerve compression syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(1-2):14–25;quiz 26. doi: 10.3238/arztebl.2015.0014
6. Dutton LK, Rhee PC. Complex regional pain syndrome and distal radius fracture: Etiology, diagnosis, and treatment. *Hand Clin.* 2021;37(2):315–322. doi: 10.1016/j.hcl.2021.02.013
7. Shahabpour M, Abid W, Van Overstraeten L, De Maeseneer M. Wrist trauma: More than bones. *J Belg Soc Radiol.* 2021;105(1):90. doi: 10.5334/jbsr.2709
8. Mathews AL, Chung KC. Management of complications of distal radius fractures. *Hand Clin.* 2015;31(2):205–215. doi: 10.1016/j.hcl.2014.12.002
9. Hassan S, Shafay R, Mohan A, Magnussen P. Solitary ulnar shortening osteotomy for malunion of distal radius fractures: experience of a centre in the UK and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(3):203–207. doi: 10.1308/rcsann.2018.0211
10. Chantelot C. Post-traumatic carpal instability. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2014;100(Suppl 1):S45–S53. doi: 10.1016/j.otsr.2013.06.015
11. Meyer C, Chang J, Stern P, Osterman AL, Abzug JM. Complications of distal radial and scaphoid fracture treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(16):1517–1526. doi: 10.2106/JBJS.9516ic1
12. Zemirline A, Taleb C, Naito K, Vernet P, Liverneaux P, Lebaillif F. Distal radius fracture fixation with a volar locking plate and endoscopic carpal tunnel release using a single 15 mm approach: Feasibility study. *Hand Surg Rehabil.* 2018;S2468–1229(18)30068-9. doi: 10.1016/j.hansur.2018.03.006
13. Jo YH, Kim K, Lee BG, Kim JH, Lee CH, Lee KH. Incidence of and risk factors for complex regional pain syndrome type 1 after surgery for distal radius fractures: A population-based study. *Sci Rep.* 2019;9(1):4871. doi: 10.1038/s41598-019-41152-x
14. Andersson JK, Hagert E, Brittberg M. Cartilage injuries and post-traumatic osteoarthritis in the wrist: A review. *Cartilage.* 2021;13(Suppl 1):156–168. doi: 10.1177/19476035211021909
15. Mitchell SAT, Majuta LA, Mantyh PW. New insights in understanding and treating bone fracture pain. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(4):325–332. doi: 10.1007/s11914-018-0446-8
16. Masala IF, Caso F, Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Atzeni F. Acute and chronic pain in orthopaedic and rheumatologic diseases: Mechanisms and characteristics. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;105(3 Suppl 35):127–131.
17. Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(5):545–550. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834a4f74
18. Lobo JJ, McLean SA, Tungate AS, Peak DA, Swor RA, Rathlev NK, et al. Polygenic risk scoring to assess genetic overlap and protective factors influencing posttraumatic stress, depression, and chronic pain after motor vehicle collision trauma. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):359. doi: 10.1038/s41398-021-01486-5
19. Michels F, Wastyn H, Pottel H, Stockmans F, Vereecke E, Matricali G. The presence of persistent symptoms 12 months following a first lateral ankle sprain: A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg.* 2022;28(7):817–826. doi: 10.1016/j.fas.2021.12.002
20. Vasconcelos DP, Jabangwe C, Lamghari M, Alves CJ. The neuro-immune interplay in joint pain: The role of macrophages. *Front Immunol.* 2022;13:812962. doi: 10.3389/fimmu.2022.812962
21. Haubruck P, Pinto MM, Moradi B, Little CB, Gentek R. Monocytes, macrophages, and their potential niches in synovial joints – Therapeutic targets in post-traumatic osteoarthritis? *Front Immunol.* 2021;12:763702. doi: 10.3389/fimmu.2021.763702
22. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;120(5 Suppl 37):57–63.
23. Katrinli S, Smith AK. Immune system regulation and role of the human leukocyte antigen in posttraumatic stress disorder. *Neurobiol Stress.* 2021;15:100366. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100366
24. Das UN. Pro- and anti-inflammatory bioactive lipids imbalance contributes to the pathobiology of autoimmune diseases. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Jun 14. doi: 10.1038/s41430-022-01173-8
25. Theeuwes WF, van den Bosch MHJ, Thurlings RM, Blom AB, van Lent PLEM. The role of inflammation in mesenchymal stromal cell therapy in osteoarthritis, perspectives for post-traumatic osteoarthritis: A review. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1042–1053. doi: 10.1093/rheumatology/keaa910
26. Riegger J, Brenner RE. Pathomechanisms of posttraumatic osteoarthritis: Chondrocyte behavior and fate in a precarious environment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1560. doi: 10.3390/ijms21051560
27. Russo V, El Khatib M, Prencipe G, Citeroni MR, Faydaver M, Mauro A, et al. Tendon immune regeneration: Insights on the synergistic role of stem and immune cells during tendon regeneration. *Cells.* 2022;11(3):434. doi: 10.3390/cells11030434
28. Janakiram NB, Valerio MS, Goldman SM, Dearth CL. The role of the inflammatory response in mediating functional recovery following composite tissue injuries. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13552. doi: 10.3390/ijms222413552
29. Relja B, Land WG. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(4):751–775. doi: 10.1007/s00068-019-01235-w
30. Martin KE, Garcia AJ. Macrophage phenotypes in tissue repair and the foreign body response: Implications for biomaterial-based regenerative medicine strategies. *Acta Biomater.* 2021;133:4–16. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.038
31. Sass FA, Fuchs M, Pumberger M, Geissler S, Duda GN, Perka C, et al. Immunology guides skeletal muscle regeneration. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):835. doi: 10.3390/ijms19030835
32. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: When enough is enough. *J Leukoc Biol.* 2016;100(5):979–984. doi: 10.1189/jlb.4MR0316-102R
33. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of osteoarthritic pain. Studies in humans and experimental models. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:349. doi: 10.3389/fnmol.2017.00349
34. Li L, Tuan RS. Mechanism of traumatic heterotopic ossification: In search of injury-induced osteogenic factors. *J Cell Mol Med.* 2020;24(19):11046–11055. doi: 10.1111/jcmm.15735
35. Lukač N, Katavić V, Novak S, Šučur A, Filipović M, Kalajzić I, et al. What do we know about bone morphogenetic proteins and osteochondroprogenitors in inflammatory conditions? *Bone.* 2020;137:115403. doi: 10.1016/j.bone.2020.115403
36. Vasta S, Di Martino A, Zampogna B, Torre G, Papalia R, Denaro V. Role of VEGF, nitric oxide, and sympathetic neurotransmitters in the pathogenesis of tendinopathy: A review of the current evidences. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:186. doi: 10.3389/fnagi.2016.00186
37. Sono T, Hsu CY, Wang Y, Xu J, Cherief M, Marini S, et al. Perivascular fibro-adipogenic progenitor tracing during post-traumatic osteoarthritis. *Am J Pathol.* 2020;190(9):1909–1920. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.017
38. Davis JT, Rudloff MI. Posttraumatic arthritis after intra-articular distal femur and proximal tibia fractures. *Orthop Clin North Am.* 2019;50(4):445–459. doi: 10.1016/j.ocl.2019.06.002
39. Mason D, Englund M, Watt FE. Prevention of posttraumatic osteoarthritis at the time of injury: Where are we now, and where are we going? *J Orthop Res.* 2021;39(6):1152–1163. doi: 10.1002/jor.24982
40. Jiménez G, Cobos-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E. Osteoarthritis: trauma vs disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1059:63–83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_3
41. Watt FE, Corp N, Kingsbury SR, Frobell R, Englund M, Felton DT, et al.; Arthritis Research UK Osteoarthritis and Crystal Disease Clinical Study Group Expert Working Group. Towards prevention of post-traumatic osteoarthritis: Report from an international expert working group on considerations for the design and conduct of interventional studies following acute knee injury. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(1):23–33. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.001
42. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train.* 2017;52(6):491–496. doi: 10.4085/1062-6050-51.5.08

43. Macías-Hernández SI, Morones-Alba JD, Miranda-Duarte A, Coronado-Zarco R, Soria-Bastida MLA, Nava-Bringas T, et al. Glenohumeral osteoarthritis: overview, therapy, and rehabilitation. *Disabil Rehabil.* 2017;39(16):1674–1682. doi: 10.1080/09638288.2016.1207206
44. Menge TJ, Boykin RE, Bushnell BD, Byram IR. Acromioclavicular osteoarthritis: A common cause of shoulder pain. *South Med J.* 2014;107(5):324–329. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000101
45. Khlopas H, Khlopas A, Samuel LT, Ohliger E, Sultan AA, Chughtai M, et al. Current concepts in osteoarthritis of the ankle: Review. *Surg Technol Int.* 2019;35:280–294.
46. Ravalli S, Pulici C, Binetti S, Aglieco A, Vecchio M, Musumeci G. An overview of the pathogenesis and treatment of elbow osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2019;4(2):30. doi: 10.3390/jfmk4020030
47. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, Goldring SR, Punzi L. Early knee osteoarthritis. *RMD Open.* 2015;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062
48. Mahmoudian A, Lohmander L, Jafari H, Luyten F. Towards classification criteria for early-stage knee osteoarthritis: A population-based study to enrich for progressors. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):285–291. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.002
49. McKernan LC, Johnson BN, Crofford LJ, Lumley MA, Bruehl S, Cheavens JS. Posttraumatic stress symptoms mediate the effects of trauma exposure on clinical indicators of central sensitization in patients with chronic pain. *Clin J Pain.* 2019;35(5):385–393. doi: 10.1097/AJP.0000000000000689
50. Hiraga SI, Itokazu T, Nishibe M, Yamashita T. Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. *Inflamm Regen.* 2022;42(1):15. doi: 10.1186/s41232-022-00199-6
51. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The genesis of pain in osteoarthritis: Inflammation as a mediator of osteoarthritis pain. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(2):221–238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013
52. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet.* 2021;397(10289):2098–2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5
53. Miller RJ, Malfait AM, Miller RE. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(5):562–571. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.006
54. Bishop LS, Ameral VE, Palm Reed KM. The Impact of Experiential Avoidance and Event Centrality in Trauma-Related Rumination and Posttraumatic Stress. *Behav Modif.* 2018;42(6):815–837. doi: 10.1177/0145445517747287
55. Cortez MM, Millsap L, Rea NA, Sciarretta C, Brennan KC. Photophobia and allodynia in persistent post-traumatic headache are associated with higher disease burden. *Cephalalgia.* 2021;41(10):1089–1099. doi: 10.1177/03331024211010304
56. Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, et al. The prevalence of psychiatric and chronic pain comorbidities in fibromyalgia: An ACTION systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):166–174. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.006
57. Wluka AE, Yan MK, Lim KY, Hussain SM, Cicuttini FM. Does preoperative neuropathic-like pain and central sensitisation affect the post-operative outcome of knee joint replacement for osteoarthritis? A systematic review and meta analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(11):1403–1411. doi: 10.1016/j.joca.2020.07.010
58. Kim DJ, Mirmina J, Narine S, Wachtel J, Carbajal JM, Fox H, et al. Altered physical pain processing in different psychiatric conditions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;133:104510. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.033
59. Kang KK, Cimminer ML, Parry JA, Mauffrey C. The psychological effects of musculoskeletal trauma. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29(7):322–329. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00637
60. Gasperi M, Afari N, Goldberg J, Suri P, Panizzon MS. Pain and trauma: The role of criterion a trauma and stressful life events in the pain and PTSD relationship. *J Pain.* 2021;22(11):1506–1517. doi: 10.1016/j.jpain.2021.04.015
61. Liu W, Sun Z, Xiong H, Liu J, Lu J, Cai B, et al. What are the prevalence of and factors independently associated with depression and anxiety among patients with posttraumatic elbow stiffness? A cross-sectional, multicenter study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(3):469–480. doi: 10.1016/j.jse.2021.11.014
62. Ashina H, Al-Khazali HM, Iljazi A, Ashina S, Amin FM, Lipton RB, et al. Psychiatric and cognitive comorbidities of persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury. *J Headache Pain.* 2021;22(1):83. doi: 10.1186/s10194-021-01287-7
63. Naugle KM, Carey C, Evans E, Saxe J, Overman R, White FA. The role of deficient pain modulatory systems in the development of persistent post-traumatic headaches following mild traumatic brain injury: An exploratory longitudinal study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):138. doi: 10.1186/s10194-020-01207-1
64. Breazeale S, Conley S, Gaiser E, Redeker NS. Anxiety symptoms after orthopedic injury: A systematic review. *J Trauma Nurs.* 2021;28(1):46–55. doi: 10.1097/JTN.0000000000000557
65. Benedict TM, Keenan PG, Nitz AJ, Moeller-Bertram T. Post-traumatic stress disorder symptoms contribute to worse pain and health outcomes in veterans with PTSD compared to those without: A systematic review with meta-analysis. *Mil Med.* 2020;185(9-10):1481–e1491. doi: 10.1093/milmed/usaa052
66. Adegeest CY, van Gent JAN, Stolwijk-Swüste JM, Post MWM, Vandertop WP, Öner FC, et al. Influence of severity and level of injury on the occurrence of complications during the subacute and chronic stage of traumatic spinal cord injury: A systematic review. *J Neurosurg Spine.* 2021;36(4):632–652. doi: 10.3171/2021.7.SPINE21537
67. Walton DM, Macdermid JC, Giorgianni AA, Mascarenhas JC, West SC, Zammit CA. Risk factors for persistent problems following acute whiplash injury: Update of a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(2):31–43. doi: 10.2519/jospt.2013.4507
68. Dobscha SK, Clark ME, Morasco BJ, Freeman M, Campbell R, Helfand M. Systematic review of the literature on pain in patients with polytrauma including traumatic brain injury. *Pain Med.* 2009;10(7):1200–1217. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00721.x
69. Eley VA, Thuzar M, Navarro S, Dodd BR, van Zundert AA. Obesity, metabolic syndrome, and inflammation: An update for anaesthetists caring for patients with obesity. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40(6):100947. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100947
70. Lui PPY, Yung PSH. Inflammatory mechanisms linking obesity and tendinopathy. *J Orthop Translat.* 2021;31:80–90. doi: 10.1016/j.jot.2021.10.003
71. Qian M, Shi Y, Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2021;42(1):8–15. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.10.017
72. Knezevic NN, Tverdohle T, Knezevic I, Candido KD. The role of genetic polymorphisms in chronic pain patients. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1707. doi: 10.3390/ijms19061707
73. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience.* 2016;338:36–62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.041
74. Bortsov AV, Smith JE, Diatchenko L, Soward AC, Ulirsch JC, Rossi C, et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP5 predict persistent musculoskeletal pain after traumatic stress exposure. *Pain.* 2013;154(8):1419–1426. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.037
75. Borsook D, Edwards R, Elman I, Becerra L, Levine J. Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Prog Neurobiol.* 2013;104:93–105. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.02.003
76. Castillo RC, Raja SN, Frey KP, Vallier HA, Tornetta P 3rd, Jaebloom T, et al.; METRC. Improving pain management and long-term outcomes following high-energy orthopaedic trauma (pain study). *J Orthop Trauma.* 2017;31(Suppl 1):S71–S77. doi: 10.1097/BOT.0000000000000793
77. Glynn SM, Shetty V, Elliot-Brown K, Leathers R, Belin TR, Wang J. Chronic posttraumatic stress disorder after facial injury: A 1-year prospective cohort study. *J Trauma.* 2007;62(2):410–418;discussion 418. doi: 10.1097/01.ta.0000231556.05899.b0

78. Quattromani E, Normansell D, Storkan M, Gerdelman G, Krits S, Pennix C, et al. Oligoanalgesia in blunt geriatric trauma. *J Emerg Med.* 2015;48(6):653–659. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.043
79. Ko A, Harada MY, Smith EJ, Scheipe M, Alban RF, Melo N, et al. Pain assessment and control in the injured elderly. *Am Surg.* 2016;82(10):867–871.
80. Hatherley C, Jennings N, Cross R. Time to analgesia and pain score documentation best practice standards for the Emergency Department – A literature review. *Australas Emerg Nurs J.* 2016;19(1):26–36. doi: 10.1016/j.aenj.2015.11.001
81. Sanders TL, Kremers HM, Bryan AJ, Fruth KM, Larson DR, Pareek A, et al. Is anterior cruciate ligament reconstruction effective in preventing secondary meniscal tears and osteoarthritis? *Am J Sports Med.* 2016;44(7):1699–1707. doi: 10.1177/03635465166634325
82. Hagemeyer MH, Hevesi M, Desai VS, Sanders TL, Camp CL, Hewett TE, et al. Secondary meniscal tears in patients with anterior cruciate ligament injury: Relationship among operative management, osteoarthritis, and arthroplasty at 18-year mean follow-up. *Am J Sports Med.* 2019;47(7):1583–1590. doi: 10.1177/0363546519844481
83. DePhillipo NN, Dekker TJ, Aman ZS, Bernholt D, Grantham WJ, LaPrade RF. Incidence and healing rates of meniscal tears in patients undergoing repair during the first stage of 2-stage revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2019;47(14):3389–3395. doi: 10.1177/0363546519878421
84. Ding DY, Chang RN, Allahabadi S, Coughlan MJ, Prentice HA, Maletis GB. Acute and subacute anterior cruciate ligament reconstructions are associated with a higher risk of revision and reoperation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(10):3311–3321. doi: 10.1007/s00167-022-06912-9
85. Cuzzolin M, Previtali D, Zaffagnini S, Deabate L, Candrian C, Filardo G. Anterior cruciate ligament reconstruction versus nonoperative treatment: better function and less secondary meniscectomies but no difference in knee osteoarthritis – A meta-analysis. *Cartilage.* 2021;13(Suppl 1):1658S–1670S. doi: 10.1177/19476035211046041
86. Harris KP, Driban JB, Sittler MR, Cattano NM, Balasubramanian E, Hootman JM. Tibiofemoral osteoarthritis after surgical or nonsurgical treatment of anterior cruciate ligament rupture: A systematic review. *J Athl Train.* 2017;52(6):507–517. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.89
87. Lalper P, Henry P, Athwal GS, Moktar J, McNeil D, MacDonald P; Canadian Shoulder and Elbow Society. Treatment of rotator cuff tears: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(3):e120–e129. doi: 10.1016/j.jse.2021.11.002
88. Finger L, Dunn R, Hughes J, Lesniak B, Lin A. Clinical outcomes secondary to time to surgery for atraumatic rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(6S):S18–S24. doi: 10.1016/j.jse.2021.12.028
89. Gutman MJ, Joyce CD, Patel MS, Kirsch JM, Gutman BS, Abboud JA, et al. Early repair of traumatic rotator cuff tears improves functional outcomes. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021;30(11):2475–2483. doi: 10.1016/j.jse.2021.03.134
90. Chu CR. Concepts important to secondary prevention of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train.* 2019;54(9):987–988. doi: 10.4085/1062-6050-54.082
91. Hsu JR, Mir H, Wally MK, Seymour RB; Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury. *J Orthop Trauma.* 2019;33(5):e158–e182. doi: 10.1097/BOT.0000000000001430
92. Nischal N, Arulraja E, Shaheen SP. Pain management for orthopedic injuries. *Emerg Med Clin North Am.* 2020;38(1):223–241. doi: 10.1016/j.emc.2019.09.013
93. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородный НВ, Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Филагова ЕС, и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69–77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodnii NV, Amirdzhanova VN, Pogozheva EL, Filatova ES, et al. Control of pain in the early post-traumatic period in the outpatient practice. Results of the multi-center observational study RAPTOR (Rational Analgesia PostTraumatic: an Observational Research). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69–77 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000678
94. Heard BJ, Barton KI, Abubacker S, Chung M, Martin CR, Schmidt TA, et al. Synovial and cartilage responsiveness to perioperative hyaluronic acid ± dexamethasone administration following a limited injury to the rabbit stifle joint. *J Orthop Res.* 2022;40(4):838–845. doi: 10.1002/jor.25108
95. Di Francesco M, Bedingfield SK, Di Francesco V, Colazo JM, Yu F, Ceseracciu L, et al. Shape-defined microplates for the sustained intra-articular release of dexamethasone in the management of overload-induced osteoarthritis. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(27):31379–31392. doi: 10.1021/acsami.1c02082
96. McIlwraith CW, Lattermann C. Intra-articular corticosteroids for knee pain – What have we learned from the equine athlete and current best practice. *J Knee Surg.* 2019;32(1):9–25. doi: 10.1055/s-0038-1676449
97. Lattermann C, Jacobs CA, Proffitt Bunnell M, Huston LJ, Gammone LG, Johnson DL, et al. A multicenter study of early anti-inflammatory treatment in patients with acute anterior cruciate ligament tear. *Am J Sports Med.* 2017;45(2):325–333. doi: 10.1177/0363546516666818
98. Aman ZS, DePhillipo NN, Familiari F, Dickens JF, LaPrade RF, Dekker TJ. Acute intervention with selective interleukin-1 inhibitor therapy may reduce the progression of post-traumatic osteoarthritis of the knee: A systematic review of current evidence. *Arthroscopy.* 2022;38(8):2543–2556. doi: 10.1016/j.arthro.2022.02.009
99. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(3):344–352. doi: 10.1002/art.24096
100. Kany J, Benkalfate T, Favard L, Teissier P, Charoussat C, Flurin PH, et al.; French Society for Shoulder, Elbow (SOFEC). Osteoarthritis of the shoulder in under-50 year-olds: A multicenter retrospective study of 273 shoulders by the French Society for Shoulder and Elbow (SOFEC). *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021;107(1):102756. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102756
101. Zitsch BP, James CR, Crist BD, Stoker AM, Della Rocca GJ, Cook JL. A prospective randomized double-blind clinical trial to assess the effects of leukocyte-reduced platelet-rich plasma on pro-inflammatory, degradative, and anabolic biomarkers after closed pilon fractures. *J Orthop Res.* 2022;40(4):925–932. doi: 10.1002/jor.25123
102. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. *Терапия.* 2019;6(32):44–49. [Trofimov EA, Mazurov VI, Melnikov ES. Combined drug therapy of post-traumatic osteoarthritis. *Therapy.* 2019;6(32):44–49 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2019.6.44-49
103. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, Shamsan E, Gamah M, Al-Shaebi F, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594
104. Pelletier JP, Raynaud JP, Dorais M, Bessette L, Dokoupilova E, Morin F, et al.; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): Effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3858–3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072
105. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):169–174 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: results of the RACADA (Retrospective

- Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169–174 (In Russ.]). doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
106. Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):91–96. [Karateev AE. Glycosaminoglycan peptide complex in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints: from the past to the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):91–96 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-91-96
107. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Нестеренко ВА, и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диациреина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587–593. [Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EY, Amirdzhanova VN, Filatova ES, Nesterenko VA, et al. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: Evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):587–593 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200791

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>
Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>
Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Дудникова П.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8210>

Патогенетическое обоснование назначения менопаузальной гормонотерапии при системной склеродермии

Т.С. Паневин, Л.П. Ананьева

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: Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru
Contacts: Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 10.01.2022
Принята 13.09.2022

Системная склеродермия (ССД) характеризуется дисрегуляцией врожденной и адаптивной иммунной системы, васкулопатией и генерализованным фиброзом. Как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, которые заболевают в 3–14 раз чаще, чем мужчины. Предполагается, что гендерные различия и модуляция половых гормонов имеют существенное значение в патогенезе ССД. Эстрогены способны влиять на иммунный ответ, оказывать сосудорасширяющее действие и стимулировать синтез коллагена в коже. Развитие ССД приводит к значимому снижению качества жизни, психологическим нарушениям, ассоциированным с изменением внешности, а также к необходимости пожизненного приема препаратов с нередким развитием неблагоприятных реакций. Возрастной дефицит эстрогенов, ассоциированный с наступлением менопаузы, сопровождается снижением качества жизни и в ряде случаев изменением клинических проявлений соматических заболеваний. В данном обзоре рассмотрено влияние менопаузы и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на течение и клинические проявления ССД. Отмечено, что ССД в ряде случаев сопровождается ранним наступлением менопаузы. Применение МГТ не ассоциируется с прогрессированием кожного фиброза и может уменьшать сосудистые проявления ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, синдром Рейно, легочная гипертензия, эстрогены, менопауза, менопаузальная гормонотерапия

Для цитирования: Паневин Т.С., Ананьева Л.П. Патогенетическое обоснование назначения менопаузальной гормонотерапии при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):538–545.

PATHOGENETIC RATIONALE FOR PRESCRIBING MENOPAUSAL HORMONE THERAPY FOR SYSTEMIC SCLEROSIS

Taras S. Panevin, Lidia P. Ananyeva

Systemic scleroderma (SS) is characterized by dysregulation of the innate and adaptive immune systems, vasculopathy, and generalized fibrosis. As with most autoimmune diseases, women predominate among patients, who get sick 3–14 times more often than men. It is assumed that gender differences and modulation of sex hormones are essential in the pathogenesis of SS. Estrogens are able to influence the immune response, have a vasodilating effect and stimulate the synthesis of collagen in the skin. The development of SS leads to a significant decrease in the quality of life, psychological disorders associated with changes in appearance, as well as the need for lifelong medication with the frequent development of side effects. Age-related estrogen deficiency associated with the onset of menopause is accompanied by a decrease in the quality of life and, in some cases, a change in the clinical manifestations of somatic diseases. This review considers the impact of menopause and menopausal hormone therapy (MHT) on the course and clinical manifestations of systemic scleroderma. It is noted that SS in some cases is accompanied by an early onset of menopause. The use of MHT is not associated with the progression of cutaneous fibrosis, and may also improve the vascular manifestations of SS.

Key words: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, pulmonary hypertension, estrogens, menopause, menopausal hormone therapy

For citation: Panevin TS, Ananyeva LP. Pathogenetic rationale for prescribing menopausal hormone therapy for systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):538–545 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-538-545

Введение

Системная склеродермия (ССД) — редкое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся дисрегуляцией врожденной и адаптивной иммунной системы, васкулопатией и генерализованным фиброзом. Показан вклад в развитие заболевания генетических, экологических и профессиональных факторов [1, 2]. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также облитерирующая васкулопатия с нарушениями микроциркуляции, которые приводят к усиленному фиброзообразованию в коже и внутренних органах. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год.

Как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, которые заболевают в 3–14 раз чаще, чем мужчины [1]. В возрасте 30–50 лет соотношение мужчин и женщин составляет 1:7. Показаны различия в клинических проявлениях и иммунологических нарушениях между мужчинами и женщинами. Так, мужчины имеют более тяжелый фенотип болезни и более худший прогноз, чем у женщин [3]. Этим наблюдениям соответствуют данные по влиянию пола на степень тяжести экспериментального дермального фиброза у мышей Balb/C, C57BL/6, DBA/2, которые показали, что у самцов развивался более выраженный фиброз, чем у самок [4].

Полагают, что гендерные различия и модуляция половых гормонов имеют существенное значение в патогенезе ССД [5]. Важнейшими половыми гормонами у женщин являются эстрогены с преобладанием эстрадиола (E2) и эстрогена соответственно до и после менопаузы, в то время как у мужчин тестостерон является основным андрогеном. Эстрогены – группа плейотропных стероидных гормонов, обладающих разнообразными механизмами действия в различных физиологических системах. Эндогенные эстрогены и их рецепторы играют важнейшую роль как в процессах репродукции, так и вне репродуктивной системы.

В рамках патогенеза ССД эстрогены способны влиять на иммунный ответ (например, стимулировать выработку аутоантител), оказывать сосудорасширяющее действие и стимулировать синтез коллагена в коже. В некоторых исследованиях отмечены относительно более высокие концентрации эстрадиола у пациентов с ССД [6]. Эстрогены могут влиять на развитие аутоиммунных заболеваний, оказывая свое влияние через эстрогенные рецепторы, экспрессируемые практически всеми клетками организма [7]. При обследовании 71 пациента с ССД антитела к эстрогеновому рецептору ER α были выявлены в 42% случаев (в основном при диффузной форме) [8]. Описано несколько случаев дебюта ССД у трансгендеров, сменивших мужской пол на женский после начала эстроген-содержащей заместительной терапии [9]. Лишь в одном случае отмечена установка силиконовых имплантов, что могло являться самостоятельным фактором развития аутоиммунного заболевания.

Развитие ССД приводит к значимому снижению качества жизни, психологическим нарушениям, ассоциированным с изменением внешности, а также к необходимости пожизненного приема препаратов с нередким развитием неблагоприятных реакций. Современные тренды развития человечества направлены на длительное сохранение трудоспособности и попытки максимального продления молодости. С увеличением средней продолжительности жизни женщины увеличивается время ее пребывания в постменопаузе – состоянии, характеризующемся хроническим дефицитом эстрогенов. Вместе с тем аутоиммунные заболевания более часто сопровождаются наступлением ранней (до 45 лет) и преждевременной (до 40 лет) менопаузы.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) наиболее часто бывает связана с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, что подтверждается частым присутствием аутоантител к стероидным клеткам яичников и выявлением лимфоцитарных инфильтратов при биопсии яичников, а также наличием антиэстрогенных антител в структурах, окружающих ооциты [10].

У пациентов с ПНЯ встречаются также органоспецифические аутоантитела, включая антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор (РФ). М. Mignot и соавт. при обследовании 24 пациентов с ПНЯ обнаружили АНА в 42% случаев, антитела к ДНК – в 25%, РФ – в 41%, антитела к гладкой мускулатуре – в 53%. В целом 92% пациентов имели одно или несколько аутоантител без клинических признаков соответствующих заболеваний [11].

В исследовании, включавшем 150 бразильянок с ССД, у 72 пациенток в постменопаузе (61 – с лимитированной, 11 – с диффузной формой) средний возраст наступления менопаузы составил 45 лет и не отличался от такового в нормальной популяции. Однако следует отметить,

что данный показатель соответствует нижней границе нормального диапазона наступления менопаузы [12]. Еще в одной работе, включающей 60 женщин с ССД, 44% (по сравнению с 6% в общей популяции) сообщили о ранней менопаузе (в возрасте менее 45 лет) [13].

При обследовании 90 пациенток с ССД без нарушения почечной функции и кальций-фосфорного обмена и 90 здоровых женщин контрольной группы в группе ССД отмечена более высокая, чем в контроле, доля женщин в постменопаузе (51 из 90 (56,7%) против 34 из 90 (37,8%); $p < 0,02$), а также более раннее наступление менопаузы ($45,7 \pm 0,75$ против $49,9 \pm 0,4$ года; $p < 0,001$) [14].

При сравнении 27 женщин с ССД и 27 здоровых женщин (с длительностью постменопаузы не менее 1 года) отмечено статистически значимое снижение уровней тестостерона, дегидроэпиандростерона и андростендиона у пациентов с ССД; данный эффект не зависел от применения глюкокортикоидов (ГК; до 2 таб./сут.). Никто из исследуемых не получал менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [15].

Дебют ССД в возрасте, сопоставимом с наступлением периода менопаузального перехода, повышенная распространенность ранней менопаузы, развитие эндотелиальной дисфункции, а также повышенный риск развития остеопороза и частое назначение ГК для лечения ССД ставят вопрос о возможности применения МГТ при данном заболевании в период пери- и постменопаузы.

МГТ успешно используется с целью купирования симптомов климактерического синдрома при раннем и преждевременном наступлении менопаузы, а также с целью профилактики остеопороза [16]. Наступление менопаузы ассоциируется с развитием или ухудшением течения ряда соматических заболеваний у женщин, в первую очередь патологии сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений. В то же время отмечено, что применение МГТ может улучшать течение заболевания сердечно-сосудистой системы, снижать инсулинорезистентность и риск развития сахарного диабета [17]. Однако частота назначения МГТ несколько уменьшилась после появления результатов исследования WHI (Women's Health Initiative), опубликованных в 2002 г. В этой работе отмечалось увеличение риска развития макрососудистых осложнений и рака молочной железы (РМЖ) на фоне применения МГТ [18]. Пересмотр результатов данного исследования показал важность персонализированного подхода к назначению МГТ и необходимость использования современных препаратов. Так, наиболее оптимальным считается назначение МГТ в период «безопасного окна» – не позднее 10 лет после наступления менопаузы и в возрасте не старше 60 лет, – что обусловлено лучшим сохранением чувствительности эстрогенных рецепторов и более низким сердечно-сосудистым риском [19]. Выбор современных препаратов для МГТ обусловлен влиянием гестагенового компонента МГТ на риск развития РМЖ. В исследовании WHI в качестве прогестерона использовался медроксипрогестерона ацетат, применение которого действительно ассоциировано с увеличением риска РМЖ, в то время как гестагены, используемые в современной МГТ (микронизированный прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон), не вызывают его повышения [19]. Согласно шкале риска тромбозов PADUA, наличие ревматического заболевания является фактором риска развития тромботических осложнений [16], что может ставить

под сомнение безопасность применения МГТ у пациенток с ССД, однако следует отметить, что при повышенном риске тромбообразования возможно использование трансдермальных форм эстрогенов, которые не подвергаются печеночному метаболизму и не увеличивают синтез факторов свертывания крови. Влияние же эстрогенов на эндотелий сосудистой стенки характеризуется снижением антитромбогенной активности [20–22].

Настоящий обзор посвящен изучению влияния менопаузы и МГТ на ССД.

Влияние на кожу

ССД характеризуется повышенной продукцией коллагена, а также отложением его и других компонентов межклеточного матрикса (ламинина, фибронектина) в коже и внутренних органах. Утолщение кожи является определяющим признаком ССД. В настоящее время для лечения кожного фиброза рекомендуются метотрексат и циклофосфамид [23], которые могут способствовать развитию ранней менопаузы.

Имеющиеся данные о роли эстрогенов в развитии фиброза немногочисленны и неоднородны, особенно при изучении разных тканей. Так, в некоторых работах показано, что эстрогены индуцируют дисфункцию фибробластов и увеличение производства белков внеклеточного матрикса, в то время как в других исследованиях сообщалось о снижении выработки коллагена при лечении эстрадиолом [24–26].

По-видимому, эстрогены могут дифференцированно модулировать фиброз в разных органах, и неоднородность результатов свидетельствует о тканевой специфичности эстрогенов и половых гормонов при фиброзе.

В эксперименте на культурах фибробластов кожи больных ССД было показано, что эстрогены увеличивают синтез белков внеклеточного матрикса: фибронектина, коллагена I типа и ламинина. Более того, ингибитор эстрогеновых рецепторов тамоксифен индуцировал статистически значимое снижение содержания данных белков внеклеточного матрикса в культурах фибробластов кожи больных ССД [26].

В одной из последних работ, изучавших в эксперименте влияние эстрогенов на развитие кожного фиброза у мышей и на активацию кожных фибробластов, индуцированную трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), являющимся важным профибротическим фактором, было показано, что воздействие 17β -эстрадиола на кожные фибробласты значительно снижало стимулирующее действие ТФР- $\beta 1$ на синтез коллагена и дифференцировку миофибробластов, уменьшало активацию канонической передачи сигналов ТФР- β и экспрессию генов-мишеней ТФР- β . Тамоксифен восстанавливал ингибирующее действие эстрогенов и усиливал профибротические эффекты ТФР- β . Таким образом, эстрогены угнетают ТФР- $\beta 1$ -зависимую активацию кожных фибробластов, а ингибирование эстрогенов приводит к увеличению тяжести экспериментального дермального фиброза. Эти результаты продемонстрировали позитивное влияние эстрогенов на кожный фиброз на модели ССД и хорошо согласуются с частым выявлением ССД у женщин в постменопаузе и большей тяжестью заболевания у мужчин [27].

Известно, что эстрогенный статус влияет на толщину и эластические свойства кожи. Постменопауза, характеризующаяся низким уровнем эстрогенов, связана с истончени-

ем кожи из-за снижения отложения фибробластами белков внеклеточного матрикса. Истончение дермы часто сопровождается естественным процессом старения, однако большинство исследований предполагают, что потеря коллагена в большей степени связана с постменопаузой, чем с возрастными изменениями [28]. Сообщается о среднем снижении количества кожного коллагена примерно на 1–2% в год после наступления менопаузы [29]. Было показано, что применение МГТ у женщин в постменопаузе увеличивает толщину кожи за счет увеличения содержания в ней коллагена [30].

В исследовании É. Vinet и соавт. [31] проведена ретроспективная оценка 1070 пациенток из канадского проспективного исследования больных ССД (CSRG, Canadian Security Research Group). У 65% из них была лимитированная форма, у 35% – диффузная. 72% обследованных были в постменопаузе, средний возраст наступления менопаузы составлял $55,5 \pm 11,7$ года, средняя продолжительность – $11,2 \pm 9,6$ года. Отмечено, что женщины с диффузной ССД в постменопаузе имели более низкие средние модифицированные значения кожного счета по Rodnan в сравнении с женщинами в пременопаузальном статусе (–2,62 единицы кожного счета). Эффект был менее выраженным, но также статистически значимым у пациенток с лимитированной формой (–0,58 единицы кожного счета). В многофакторном анализе, в который включались женщины с небольшой продолжительностью ССД (менее 5 лет), отмечено большее влияние постменопаузального статуса на среднее снижение кожного счета по сравнению с пременопаузальным статусом у женщин как с диффузной (–3,36 единицы; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): –5,87; –0,85), так и с лимитированной формой ССД (–1,45; 95% ДИ: –3,21; 0,31).

Различия в степени постменопаузального снижения плотности кожи у женщин с диффузной и лимитированной формой могут быть связаны с исходно различной толщиной кожи. Известно, что при диффузной форме после быстрого и значительного нарастания плотности кожи в первые 5 лет заболевания начинается медленное обратное развитие процесса с достижением плато после 10 лет эволюции. При лимитированной форме исходно развившееся незначительное утолщение кожи много лет медленно регрессирует, хотя и не до прежнего уровня [32]. Эти различия в естественном течении разных форм заболевания могут частично объяснять полученные результаты вышеуказанного исследования.

Интересно, что в данной работе среди женщин, получавших МГТ, отмечено меньшее утолщение кожи, чем при отсутствии такого лечения, хотя эти различия не были статистически значимы.

Влияние на костную ткань

Длительное течение ССД ассоциируется с повышенным риском развития остеопороза. В систематическом обзоре M.A. O'air и соавт. [33] на основании 15 контролируемых исследований пациентов с ССД изучена распространенность снижения МПК и остеопороза. Более чем в двух третях исследований размер выборки составлял менее 50 пациентов. От 45,9 до 100% пациенток находились в постменопаузе, и распространенность низкой МПК и остеопороза составляла 3–51,1%. В 10 публикациях сообщалось о статистически значимо более низкой МПК у пациенток с ССД по сравнению с контролем, тогда как в двух

не было обнаружено различий. Частота переломов колебалась от 0 до 38%. Среди возможных факторов риска авто-ры отмечают хроническое воспаление, раннюю менопаузу, сниженную физическую активность, диффузную форму, низкий индекс массы тела, наличие поражения внутренних органов, низкий уровень витамина D и кальциноз, а также более часто встречающийся гипотиреоз. Однако в целом исследования, подтверждающие эти факторы, противоречивы. Поскольку ССД является гетерогенным заболеванием, гетерогенность может влиять на результаты разных исследований.

Кроме того, при поражении пищевода в рамках ССД может быть ограничен прием пероральной формы бисфосфонатов. Это ограничение наряду с отмечавшимся в одной из работ повышенным уровнем растворимой молекулы RANKL [34] позволяет говорить о целесообразности применения деносуема у таких пациентов.

В одномоментном сравнительном исследовании изучалась потеря костной массы у 43 пациенток с ССД (18 – с диффузной формой, 20 – с лимитированной, 2 – с overlap-синдромом) и 38 больных ревматоидным артритом (РА) [35]. При ССД отмечались статистически значимо меньшие показатели МПК и Т-критерия в бедре, а также статистически значимая положительная корреляция между величиной кожного счета по Rodnan, индексом тяжести Medsger и МПК в бедре даже несмотря на то, что никто из больных ССД не получал ежедневную терапию ГК, в то время как при РА 63,2% пациентов получали ГК в дозе менее 1,5 таблетки в сутки. Длительность ревматических заболеваний в обеих группах была сопоставима, продолжительность постменопаузы также существенно не различалась и составила $10,9 \pm 7,1$ года при ССД против $10,2 \pm 7,1$ года при РА.

Уровень 25(ОН)D3 был статистически значимо ниже в группе ССД ($23,1 \pm 7,9$ нг/мл против $34,5 \pm 19,6$ нг/мл при РА; $p=0,01$), что может быть обусловлено нарушением образования активной формы витамина D3 в пораженной коже. Авторы подчеркивают ингибирующее влияние витамина D3 на продукцию ТФР- β , что также может объяснять корреляцию с увеличением модифицированного кожного счета по Rodnan. Дополнительное влияние на костную трофику может оказывать снижение костной микроциркуляции при ССД, что усугубляется постменопаузой.

По данным О. В. Добровольской и соавт. [36], которые наблюдали 190 пациенток с ССД (55% – в постменопаузе) и 140 здоровых женщин контрольной группы, частота приема ГК при ССД достигала 85%. Сниженная МПК при ССД наблюдалась статистически значимо чаще, ее распространенность у этих больных составила 69% ($p=0,0392$) и коррелировала с кумулятивной дозой ГК. В другом исследовании этой же группы авторов среди 103 женщин с ССД в постменопаузе получен схожий показатель потребления ГК (83%), а потребность в назначении антиостеопоротической терапии составила 85% [37].

Влияние на урогенитальный тракт

ССД может сопровождаться полиорганными висцеральными проявлениями. К сожалению, поражению мочевыводящих путей (МВП) при данной патологии не всегда уделяется достаточно внимания [38]. Симптомы поражения дистальных отделов МВП обнаруживаются более чем у 90% пациентов, и в одной трети случаев эти

симптомы бывают тяжелыми [39]. Эпидемиологические показатели поражения МВП при ССД отличаются от таковых в общей популяции в худшую сторону [40, 41].

Менопауза влияет на эпителий дистальных отделов МВП, тонус мышц, регулирующих мочеиспускание, а также на биоценоз влагалища, что может предрасполагать к раннему появлению дизурических нарушений, обычно возникающих в более позднем возрасте. Кроме того, эпидемиологические исследования обнаружили появление дизурических симптомов и у мужчин [39]. Функциональное ограничение, связанное с ригидностью суставов и кожи, является предрасполагающим фактором поражения МВП при ССД, однако распространенность недержания мочи выше при лимитированной форме ССД с меньшим вовлечением внутренних органов и меньшими функциональными ограничениями [42, 43].

Системное увеличение количества интерстициального коллагена может снизить эластичность и сократимость мочевого пузыря (МП), нарушая плотное соединение между мышечными клетками, что может ослабить нормальный механизм деполяризации, необходимый для развития мышечного сокращения [44]. Однако интерстициальный фиброз МП – неспецифическая находка на конечной стадии многих патологических процессов [45]. Кроме того, несмотря на высокую частоту поражения МВП, встречаемость фиброза МП в разных исследованиях варьирует от 78% [46] до менее чем 1% [47]. По данным R. Minervini и соавт. [46], у 23 пациентов отсутствовала корреляция между тяжестью фиброза МП и урогенитальными симптомами.

Другой механизм развития поражения МВП может быть ассоциирован с патологией периферической вегетативной нервной системы (ВНС) [46]. Вовлечение ВНС не коррелирует с аномалиями соединительной ткани, и вегетативную дисфункцию можно увидеть на ранней стадии (изменение сократимости пищевода или сосудистого тонуса) или позже (например, изменение перистальтики желудочно-кишечного тракта или нарушения ритма сердца) [48].

Уродинамические и морфологические изменения у пациентов с ССД могут быть аналогичны тем, что наблюдаются в различных нейрогенных МП. Кроме того, отсутствие адекватной эфферентной иннервации МП может постепенно приводить к развитию фиброза [49]. Аналогичный механизм может иметь место при недержании кала у пациентов с ССД [50]. Поражение ВНС также развивается более часто при лимитированной форме по сравнению с диффузной [46].

Аутоиммунный механизм также может вносить вклад в развитие поражения МВП. Антитела против мускариновых рецепторов были обнаружены в сыворотке пациентов с ССД. J. Singh и соавт. [51] продемонстрировали, что добавление сыворотки от пациентов с ССД, но не от нормальных добровольцев к гладкомышечным клеткам, выделенным из внутреннего анального сфинктера мышей, привело к обратимому дозозависимому ингибированию активации мускаринового рецептора M3. Они также идентифицировали присутствие комплексов рецептора IgG-M3 на этих клетках. Рецепторы M3 также обнаруживаются в мочевом пузыре и, возможно, являются наиболее важными рецепторами сокращения детрузора у человека [52].

Одним из показаний к назначению МГТ являются постменопаузальные генитоуринарные нарушения,

причем для терапии могут быть использованы как системная МГТ, так и локальные формы эстриола. К сожалению, исследования по оценке эффективности данной терапии у пациенток с ССД отсутствуют.

Влияние на синдром Рейно

Наряду с фиброзом васкулопатия является важным признаком ССД, а сосудистые проявления наблюдаются уже на ранней стадии. Влияние эстрогенов на эндотелиальную дисфункцию у пациенток с феноменом Рейно изучалось в двух исследованиях, проведенных J. Lekakis и соавт. [53, 54] на 12 и 9 пациентках, получавших соответственно краткосрочную и долгосрочную МГТ в сравнении со здоровыми пациентками из группы контроля. В первом исследовании базальная вазодилаторная реакция плечевой артерии оценивалась с помощью эхо-доплеровского ультразвукового исследования (УЗИ) с высоким разрешением, а у женщин в постменопаузе оценка повторялась на следующий день после внутривенного введения конъюгированного эстрогена [53]. Назначение высоких доз эстрогенов привело к быстрому улучшению эндотелиальной функции. Во втором исследовании 9 пациенток в постменопаузе были рандомизированы на 4 недели приема плацебо или пероральных конъюгированных эстрогенов с избыточным дизайном после 4 недель вымывания [54]. Исследования вазореактивности плечевой артерии проводились с помощью доплер-УЗИ высокого разрешения для измерения вазодилатации на исходном уровне и через каждые 4 недели. Длительное применение конъюгированных эстрогенов значительно улучшило опосредованную кровотоком вазодилатацию по сравнению с плацебо. В обоих исследованиях авторы предположили, что эстроген, вводимый остро или хронически, усиливает релаксацию эндотелия.

W. Naenggi и соавт. [55] у 105 здоровых женщин, получавших комбинированную МГТ трансдермально или перорально 17 β -эстрадиол по 2 мг + дидрогестерон по 10 мг, либо тиболон, оценивали динамику капилляроскопической картины через 3–6–9–12 месяцев. В первой части исследования было проведено сравнение пациенток в пре- и постменопаузе. Отмечалось статистически значимое снижение скорости кровотока. Через 12 месяцев после назначения МГТ скорость кровотока во всех трех группах существенно увеличилась, в то время как морфологическая картина сосудистого русла статистически значимо не изменилась.

Влияние на развитие легочной гипертензии

Среди сосудистых осложнений ССД изолированная легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хотя встречается относительно редко и в основном поражает пациентов с лимитированной формой, характеризуется тяжелым быстропрогрессирующим течением, а также высокими показателями смертности, несмотря на появление современных препаратов для лечения ЛАГ (антагонистов рецепторов эндотелина, стимулятора гуанилатциклазы риоцигуата и др.) [56]. Одним из открытых вопросов остается профилактика развития ЛАГ.

В ретроспективном исследовании L. Veretta и соавт. [57] был включен 61 пациент с лимитированной формой ССД и исходно нормальным структурно-функциональным состоянием легких. У 20 пациенток, получавших МГТ,

не выявлено ни одного случая ЛАГ после 7,2 \pm 3,5 года наблюдения, в то время как в контрольной группе из 41 человека, встречаемость ЛАГ за 7,5 \pm 3,9 года наблюдения составила 19,5% ($p=0,032$). Средняя продолжительность применения МГТ составляла 6,7 \pm 3,7 года. У 3 из 20 пациенток проводилась монотерапия этинилэстрадиолом по 50 мкг/сут., еще 3 пациента получали комбинацию с норэтистерона ацетатом, остальные 14 – с медроксипрогестерона ацетатом. Во всех случаях использовался трансдермальный способ доставки эстрогена.

В итальянское ретроспективное исследование было включено 189 пациенток с эхографических признаков ЛАГ и рентгенологических признаков фиброза. У 63 (33,3%) из них в последующем развилась ЛАГ. При этом постменопауза сама по себе, а также в сочетании с HLA-B35 или CREST-синдромом увеличивала относительный риск (ОР) развития ЛАГ, который в постменопаузальном периоде составил 5,2 ($p<0,001$). Для постменопаузы с HLA-B35 ОР=15,2 ($p<0,001$), при сочетании с CREST-синдромом – 14,1 ($p<0,001$) [58].

Механизмы, с помощью которых МГТ может предотвратить развитие ЛАГ, вероятно, связаны с эстрогенным компонентом. Эстрогены уменьшали синтез эндотелина-1 и вазоспастические реакции в экспериментах на животных. Они также способны снижать концентрацию эндотелина-1 у здоровых женщин в постменопаузе, уменьшать пролиферацию и тонус гладких миоцитов сосудов, увеличивать доступность оксида азота (NO) и стимулировать продукцию простаглицина [57].

Риск развития рака молочной железы при системной склеродермии

По имеющимся литературным данным, заболеваемость РМЖ у пациенток с ССД варьируема, может быть связано с использованием различных методов исследования и неоднородностью исследуемых популяций [59]. Причинно-следственная связь между ССД и РМЖ может быть обоюдно. Так, ССД может развиваться в рамках паранеопластического синдрома. Отмечено, что носительство аутоантител к РНК-полимеразе III может быть ассоциировано с повышенным риском РМЖ. В ядрышках опухолевых клеток РМЖ у таких пациенток отмечается повышенная экспрессия данного антигена [60].

Итальянские авторы, которые обследовали 466 больных ССД, выявили РМЖ у 7 (43,8%) из 16 пациенток, серопозитивных по антителам к RNP III (анти-RNP III), причем у 3 из них диагноз ССД и РМЖ был установлен в пределах 18 месяцев (не раньше чем за 6 месяцев до и не позже чем через 12 месяцев после дебюта ССД) [61].

Судя по некоторым данным, повышенный риск развития РМЖ при ССД может быть связан с применением блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) в рамках терапии синдрома Рейно [62]. Отмечено, что длительное применение БМКК (более 10 лет) было ассоциировано с большим риском дуктального РМЖ (отношение шансов (ОШ) – 2,3 [95% ДИ: 1,2; 4,9]) и лобулярной карциномы (ОШ=2,6 [95% ДИ: 1,3; 5,3]) [63].

В австралийском ретроспективном исследовании, в которое были включены 389 пациенток с ССД и 48 женщин контрольной группы, РМЖ статистически значимо чаще встречался при ССД (у 21 (5,4%) женщины; $p=0,04$) [64]. Средний возраст выявления РМЖ был схож с таковым

в общей популяции и составил 60,5 года. Среднее время от появления первого симптома ССД до установления диагноза РМЖ (ССД была диагностирована ранее РМЖ у 76,2%) составило 22,3 года. Кроме того, в большинстве случаев РМЖ+ССД наблюдался отягощенный семейный анамнез по РМЖ. Пациентки с РМЖ+ССД статистически значимо реже получали МПГ ($p=0,0026$), однако данный результат трудно интерпретировать, учитывая малый объем выборки, а также в связи с тем, что у части больных РМЖ предшествовал ССД, и его наличие является абсолютным противопоказанием к назначению МПГ. Отдельно следует отметить, что никто из пациенток с РМЖ не получал терапию цитостатиками. Авторы исследования предполагают, что фактором, увеличивающим риск развития РМЖ у пациенток с ССД, может быть гиперпродукция ТФР- β .

На сегодняшний день индивидуальные принципы скрининга РМЖ у пациенток с ССД не разработаны и, вероятно, соответствуют таковым в общей популяции. Особенно важно в данной ситуации перед назначением МГТ определять анти-RNP III, особенно у пациенток с диффузной формой ССД [65].

Онкологическая настороженность при использовании МГТ обусловлена результатами исследования WHI [18], опубликованными в 2002 г., которые были в последующем пересмотрены и в которых было отмечено негативное влияние медроксипрогестерона ацетата в отношении риска РМЖ, в то время как современные препараты МГТ содержат гестагенные компоненты, не увеличивающие риск РМЖ (прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон) [19].

Заключение

Рецепторы к эстрогенам присутствуют практически во всех тканях организма, в том числе в фибробластах, что обуславливает потенциальное влияние эстрогенов на течение ССД. Эстрогены при этом заболевании обладают сосудорасширяющим эффектом.

Влияние эстрогенов на процессы фиброобразования может быть различным. Последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эстрогены угнетают ТФР- β -зависимую активацию кожных фибробластов, препятствуя фиброзу. С учетом приведенных выше данных, можно полагать, что наилучшими кандидатами для назначения МГТ будут пациентки с лимитированной формой ССД. Для получения более достоверных данных по безопасности и эффективности применения МГТ при ССД необходимы дальнейшие проспективные исследования с достаточным объемом выборок.

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

- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
- Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):463-473. doi: 10.1007/s00281-015-0507-3
- Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al.; EUSTAR co-authors. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: A EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):163-169. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206386
- Ruzehaji N, Avouac J, Elhai M, Frechet M, Frantz C, Ruiz B, et al. Combined effect of genetic background and gender in a mouse model of bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):145. doi: 10.1186/s13075-015-0659-5
- D'Amico F, Skarmoutsou E, Mazzarino MC. The sex bias in systemic sclerosis: On the possible mechanisms underlying the female disease preponderance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(3):334-343. doi: 10.1007/s12016-013-8392-9
- Ciaffi J, van Leeuwen NM, Schoones JW, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Sex hormones and sex hormone-targeting therapies in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(1):140-148. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.007
- Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: Impact on human health. *Mol Aspects Med*. 2006;27(4):299-402. doi: 10.1016/j.mam.2006.07.001
- Giovannetti A, Maselli A, Colasanti T, Rosato E, Salsano F, Pisarri S, et al. Autoantibodies to estrogen receptor α in systemic sclerosis (SSc) as pathogenetic determinants and markers of progression. *PLoS One*. 2013;8(9):e74332. doi: 10.1371/journal.pone.0074332
- Campochiaro C, Host LV, Ong VH, Denton CP. Development of systemic sclerosis in transgender females: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;113(4 Suppl 36):50-52.
- Kauffman RP, Castracane VD. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: Pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(5):513-520. doi: 10.1089/154099903766651649
- Mignot MH, Schoemaker J, Kleingeld M, Rao BR, Drexhage HA. Premature ovarian failure. I: The association with autoimmunity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1989;30(1):59-66. doi: 10.1016/0028-2243(89)90094-4
- Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):184-187. doi: 10.1007/s100670050152
- La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol*. 1991;10(1):18-22. doi: 10.1007/BF02208027
- Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, Lachenbruch PA, Pitkin RM, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):580-587. doi: 10.1016/0002-9378(95)90576-6
- Perković D, Martinović Kaliterna D, Jurišić Z, Lalovac M, Radić M. Androgens in post-menopausal patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):744-746. doi: 10.1093/rheumatology/keu432
- Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.;2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. Menopause and menopausal condition in a woman. Clinical guidelines. Moscow;2021 (In Russ.)].
- Мадьянов ИВ, Мадьянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? *Лечащий врач*. 2017;3:44-47. [Madyanov IV, Madyanova TS. Menopausal hormonal therapy: What a physician must know? *Lechaschi vrach*. 2017;3:44-47 (In Russ.)].

18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321
19. Балан ВЕ, Андреева ЕН, Юренина СВ, Ткачева ОН, Илюхин ЕА. Риск и польза менопаузальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:33-41. [Balan VE, Andreeva EN, Yureneva SV, Tkacheva ON, Ilyukhin EA. Risk and benefits of menopausal hormonal therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;3:33-41 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2020.3.33-41
20. Крюков ЕВ, Паневин ТС. Антитромбогенная активность сосудистой стенки в период пери- и постменопаузы у женщин с климактерической миокардиодистрофией. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):67-70. [Kryukov EV, Panevin TS. Antithrombogenic vessel wall activity in women with climacteric myocardiodystrophy during the period of peri- and postmenopause. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):67-70 (In Russ.)]. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.26.26.010
21. Крюков ЕВ, Паневин ТС, Попова ЛВ. Возрастные изменения системы гемостаза. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):9-12. [Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(1):9-12 (In Russ.)]. doi: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12
22. Крюков ЕВ, Попова ЛВ, Васильев СВ, Паневин ТС, Паневина АС, Стромская УА, и др. Ультранизкодозированная менопаузальная гормонотерапия с гидрогестероном: роль в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021;1(73):9-14. [Kryukov EV, Popova LV, Vasiliev SV, Panevin TS, Panevina AS, Stromskaya UA, et al. Ultra-low dose estradiol plus hydrogesterone: A role in prevention of the development and progression of atherosclerosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.17816/bmma63562
23. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
24. Aida-Yasuoka K, Peoples C, Yasuoka H, Hershberger P, Thiel K, Cauley JA, et al. Estradiol promotes the development of a fibrotic phenotype and is increased in the serum of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R10. doi: 10.1186/ar4140
25. Кашникова ЛН, Гроздова МД, Панасюк АФ. Значение эстрадиола в развитии фиброза при системной склеродермии (основы половой прерасположенности к заболеванию). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;111(4):365-367. [Kashnikova LN, Grozdova MD, Panasiuk AF. Significance of estradiol in the development of fibrosis in systemic scleroderma (bases of sexual predisposition to the disease). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1991;111(4):365-367 (In Russ.)].
26. Soldano S, Montagna P, Brizzolara R, Sulli A, Parodi A, Serio B, et al. Effects of estrogens on extracellular matrix synthesis in cultures of human normal and scleroderma skin fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:25-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05296.x
27. Avouac J, Pezet S, Gonzalez V, Baudoin L, Cauvet A, Ruiz B, et al. Estrogens counteract the profibrotic effects of TGF- β and their inhibition exacerbates experimental dermal fibrosis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(3):593-601.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.719
28. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):555-568. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.039
29. Brincat M, Kabalan S, Studd JW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol*. 1987;70(6):840-845.
30. Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(2):642-649. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70242-x
31. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R130. doi: 10.1186/ar4587
32. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(2):255-273. doi: 10.1016/s0889-857x(03)00023-1
33. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1881-1890. doi: 10.3899/jrheum.130032
34. Dovic A, Data V, Carignola R, Calzolari G, Vitetta R, Ventura M, et al. Circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2206-2213. doi: 10.3899/jrheum.080192
35. 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
36. Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ, Гарзанова ЛА, Торопцова НВ, Алекперов РТ. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2019;13(1):58-63. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, Garzanova LA, Toropectsova NV, Alekperov RT. Bone mineral density in patients with systemic scleroderma. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):58-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-58-63
37. Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ, Торопцова НВ. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет*. 2019;(9):72-79. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, Toropectsova NV. Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Medical Council*. 2019;(9):72-79 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-72-79
38. John G. Systemic sclerosis and urinary symptoms: A complex pathophysiology. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):5-8. doi: 10.1007/s10067-019-04714-y
39. John G, Avouac J, Piantoni S, Polito P, Fredi M, Cozzi F, et al. Prevalence and disease-specific risk factors for lower urinary tract symptoms in systemic sclerosis: An international multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1218-1227. doi: 10.1002/acr.23454
40. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-1314. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
41. Zigman JS, Yazdany J, Trinidad J, Yazdany T. Scleroderma and pelvic organ prolapse: A multidisciplinary approach to patient care and surgical planning. *J Gynecol Surg*. 2017;33(5):198-201. doi: 10.1089/gyn.2017.0014
42. John G, Allanore Y, Polito P, Piantoni S, Fredi M, Avouac J, et al. The limited cutaneous form of systemic sclerosis is associated with urinary incontinence: An international multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1874-1883. doi: 10.1093/rheumatology/kex230
43. Motegi SI, Sekiguchi A, Sekine Y, Nakayama H, Suzuki K, Ishikawa O. Prevalence and clinical characteristics of overactive bladder in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):327-331. doi: 10.1080/14397595.2019.1589913
44. Kucharz EJ, Jonderko G, Rubisz-Brzezinska J, Końca A, Jarczyk R. Premictional volume and contractility of the urinary bladder in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1996;15(2):118-120. doi: 10.1007/BF02230326

45. Kondo A, Susset JG. Viscoelastic properties of bladder. II. Comparative studies in normal and pathologic dogs. *Invest Urol.* 1974;11(6):459-465.
46. Minervini R, Morelli G, Minervini A, Pampaloni S, Tognetti A, Fiorentini L, et al. Bladder involvement in systemic sclerosis: Urodynamic and histological evaluation in 23 patients. *Eur Urol.* 1998;34(1):47-52. doi: 10.1159/000019678
47. Leinwand I, Duryee AW, Richter MN. Scleroderma; based on a study of over 150 cases. *Ann Intern Med.* 1954;41(5):1003-1041. doi: 10.7326/0003-4819-41-5-1003
48. Bertinotti L, Bracci S, Nacci F, Colangelo N, Del Rosso A, Casale R, et al. The autonomic nervous system in systemic sclerosis. A review. *Clin Rheumatol.* 2004;23(1):1-5. doi: 10.1007/s10067-003-0812-4
49. Compérat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity – A comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2006;50(5):1058-1064. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.025
50. Thoua NM, Abdel-Halim M, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV. Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):597-603. doi: 10.1038/ajg.2011.399
51. Singh J, Mehendiratta V, Del Galdo F, Jimenez SA, Cohen S, DiMarino AJ, et al. Immunoglobulins from scleroderma patients inhibit the muscarinic receptor activation in internal anal sphincter smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(6):G1206-G1213. doi: 10.1152/ajpgi.00286.2009
52. Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, Krege S, Michel MC. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 2002;136(5):641-643. doi: 10.1038/sj.bjp.0704781
53. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J.* 1998;136(5):905-912. doi: 10.1016/s0002-8703(98)70137-1
54. Lekakis J, Papamichael C, Mavrikakis M, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effect of long-term estrogen therapy on brachial arterial endothelium-dependent vasodilation in women with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1998;82(12):1555-1557. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00708-5
55. Haenggi W, Linder HR, Birkhaeuser MH, Schneider H. Microscopic findings of the nail-fold capillaries – dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1995;22(1):37-46. doi: 10.1016/0378-5122(95)00911-4
56. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-522. doi: 10.1002/art.10775
57. Beretta L, Caronni M, Origgi L, Ponti A, Santaniello A, Scorza R. Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(6):468-471. doi: 10.1080/03009740600844498
58. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:238-246. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04221.x
59. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourgier C, et al. Intriguing relationships between cancer and systemic sclerosis: Role of the immune system and other contributors. *Front Immunol.* 2019;9:3112. doi: 10.3389/fimmu.2018.03112
60. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2787-2795. doi: 10.1002/art.27549
61. Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, Taraborelli M, Zingarelli S, Franceschini F. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1329-1334. doi: 10.3899/jrheum.101144
62. Li CI, Daling JR, Tang MT, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med.* 2013;173(17):1629-1637. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9071
63. Gómez-Acebo I, Dierksen-Sotos T, Palazuelos C, Pérez-Gómez B, Lope V, Tusquets I, et al. The use of antihypertensive medication and the risk of breast cancer in a case-control study in a Spanish population: The MCC-spain study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0159672. doi: 10.1371/journal.pone.0159672
64. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: A clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int.* 2008;28(9):895-899. doi: 10.1007/s00296-008-0540-9
65. De Angelis R, Di Battista J, Smerilli G, Cipolletta E, Di Carlo M, Salaffi F. Association of silicone breast implants, breast cancer and anti-RNA polymerase III autoantibodies in systemic sclerosis: Case-based review. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:207-213. doi: 10.2147/OARRR.S262428

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

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

Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой

Ф.А. Чельдиева¹, Т.М. Решетняк¹, А.А. Шумилова¹, К.С. Нурбаева¹, М.В. Черкасова¹, А.М. Лиля^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Введение. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score) — это инструмент, предложенный для количественной оценки риска клинических проявлений, связанных с антифосфолипидными антителами (аФЛ) и некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — сравнить информативность определения высокого риска рецидива тромбозов и/или акушерской патологии с помощью индекса GAPSS в российской когорте пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) при использовании пороговых значений GAPSS ≥ 6 и ≥ 10 .

Материал и методы. В исследование были включены 115 пациентов. У 50 (44%) из них была СКВ, у 51 (44%) — СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) и у 14 (12%) — СКВ с антифосфолипидными антителами.

Результаты. У 58 из 115 (50%) пациентов в анамнезе были тромбозы, в том числе у 14 (24%) — артериальные, у 29 (50%) — венозные, у 15 (26%) — сочетанные. Беременность на фоне заболевания отмечалась у 43 женщин, включенных в исследование, и у 29 (67%) из них была акушерская патология. У пациентов с тромбозами и акушерской патологией GAPSS составил в среднем $7,17 \pm 5,64$ балла, при отсутствии этих проявлений — $4,48 \pm 4,55$ балла ($p=0,0003$). Отмечена статистически значимая связь между GAPSS и тромбозами: при их наличии GAPSS составил в среднем $7,31 \pm 5,70$ балла, при отсутствии — $4,00 \pm 4,81$ балла ($p=0,001$). При артериальных тромбозах значения GAPSS были выше, чем при венозных (соответственно $10,42 \pm 5,30$ и $5,82 \pm 5,28$ балла; $p=0,01$).

Для выбора диапазона значений GAPSS, при котором можно говорить о высоком риске рецидива тромбозов и/или акушерской патологии, была проанализирована симптоматика заболевания у пациентов с GAPSS ≥ 6 и ≥ 10 . В обеих группах отмечалась статистически значимая связь GAPSS с клиническими проявлениями АФС.

Заключение. GAPSS ≥ 6 является показателем высокого риска рецидива сосудистых осложнений у больных СКВ.

Ключевые слова: активность заболевания, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, антифосфолипидные антитела, тромбоз, акушерская патология

Для цитирования: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):546–553.

GLOBAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME SCORE (GAPSS) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Fariza A. Cheldieva¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Anastasiia A. Shumilova¹, Kamila S. Nurbaeva¹, Mariya V. Cherkasova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

Introduction. The Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) is a tool proposed to quantify the risk of clinical manifestations associated with antiphospholipid antibodies (aPL) and certain cardiovascular risk factors.

Objective. To validate GAPSS in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus in Russia.

Material and methods. 115 patients with SLE were included in the study, including 51 (44%) patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with antiphospholipid syndrome (APS), 14 (12%) — SLE with aPL, and 50 (44%) — SLE.

Results. There was a history of thrombosis in 58 (50%) patients with 115, of them 14 (24%) had arterial thrombosis, 29 (50%) — venous, 15 (26%) — combined. Pregnancy against the background of the disease occurred in 43 women included in the study. Of them, 29 (67%) had obstetric pathology. Patients with thrombosis and obstetric pathology had a GAPSS score of 7.17 ± 5.64 , versus 4.48 ± 4.55 without these manifestations ($p=0.0003$). There was a significant association between GAPSS levels and thrombosis — patients with thrombosis had a GAPSS of 7.31 ± 5.70 , those without thrombosis — 4.00 ± 4.81 ($p=0.001$). GAPSS values were higher in arterial thrombosis compared to venous thrombosis (10.40 ± 5.30 versus 5.82 ± 5.28 ; $p=0.01$).

GAPSS levels ≥ 6 and ≥ 10 were analyzed to select GAPSS values at which a high risk of recurrent thrombosis and/or obstetric pathology could be indicated. All GAPSS levels had a significant association with clinical manifestations of APS. The quality of GAPSS by ROC analysis showed an area under the curve (AUC) for GAPSS of 0.697.

Conclusion. GAPSS can be used to assess the risk of recurrence or development of thrombosis and/or obstetric pathology in patients with SLE in the Russian Federation. The GAPSS ≥ 6 values should be used to stratify patients with SLE into high risk group for recurrence of vascular complications. Further prospective follow-up is needed to confirm the value of GAPSS.

Key words: disease activity, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, thrombosis, obstetric pathology

For citation: Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):546–553 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-553

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Чельдиева
Фарица Алановна,
fariza_cheldieva@mail.ru;
Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
t_reshetnyak@yahoo.com
Contacts:
Fariza Cheldieva,
fariza_cheldieva@mail.ru;
Tatiana Reshetnyak;
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 29.08.2022

Принята 13.09.2022

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – приобретенное тромбофилическое состояние, основными клиническими проявлениями которого являются тромбозы сосудов любой локализации и калибра и акушерская патология – рецидивирующий синдром потери плода [1]. Серологическими маркерами АФС считаются антифосфолипидные антитела (аФЛ), к которым, согласно международным классификационным критериям, относят IgG/IgM антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG/IgM антитела к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [2]. Долгосрочный прогноз для пациентов с АФС в значительной мере зависит от риска возникновения рецидивирующих тромбозов и наличия других клинических проявлений и лабораторных маркеров, включенных в число экстракритериальных проявлений заболевания [3–5]. К ним относят сетчатое ливедо (livedo reticularis), кожные язвы, тромбоцитопению, микроангиоэнцефалопатию, нефропатию (при исключении других заболеваний), патологию клапанного аппарата сердца (неинфекционный эндокардит Либмана – Сакса), антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/Пт), антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1 (β_2 ГП1), IgA аФЛ, антитела к аннексину и др. [3, 6]. Один из этих признаков может быть в дебюте единственным проявлением, определяющим тактику лечения и последующий исход заболевания.

По мнению Е.Р. Grika и соавт. [7], по мере прогрессирования болезни распространенность начальных клинических признаков АФС увеличивалась, несмотря на терапию. В ряде работ показано, что тромботические проявления АФС являются основными предикторами необратимого повреждения органов и смерти у пациентов с СКВ [8]. Прогрессирование заболевания во многом зависит от профиля и уровня аФЛ. Несмотря на наличие лабораторных рекомендаций по исследованию аФЛ, сохраняются межлабораторные расхождения в оценке результатов их определения. Отсутствие стандартизации диагностических систем приводит к неоднородным результатам, в связи с чем до настоящего времени в полной мере не проведена стратификация различных аФЛ по их виду и уровням. Эту проблему можно решить путем разработки количественного метода оценки риска рецидива клинических проявлений АФС. На сегодняшний день не существует такого общепринятого показателя для АФС, несмотря на широкое использование разнообразных оценочных индексов при других ревматических заболеваниях.

В 2013 г. S. Sciascia и соавт. [9] разработали общий индекс АФС (GAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score), в котором объединены профиль аФЛ и традиционные

факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. GAPSS позволяет оценить риск развития клинических проявлений у больных АФС с учетом экстракритериальных признаков заболевания, в частности аФС/Пт. GAPSS вычисляется для каждого пациента как сумма оценок различных факторов риска тромбоза и сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1). При GAPSS ≥ 10 риск тромбоза считается высоким, максимальное значение индекса – 20.

Таблица 1. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) [9]

| Признаки | Оценка |
|---|--------|
| IgG или IgM антитела к кардиолипину | 5 |
| IgG или IgM антитела к β_2 -гликопротеину 1 | 4 |
| Волчаночный антикоагулянт | 4 |
| IgG или IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин | 3 |
| Гиперлипидемия | 3 |
| Артериальная гипертензия | 1 |

Примечание: IgG – иммуноглобулин G; IgM – иммуноглобулин M.

Необходимость оценки с помощью GAPSS риска осложнений АФС была подтверждена в проспективных исследованиях на отдельной когорте больных СКВ [10] и в группе пациентов с первичным АФС [11]. Другие исследователи указали на необходимость применения GAPSS при АФС в качестве потенциального инструмента количественной оценки риска рецидива клинических проявлений АФС [12, 13].

Цель исследования

Сравнить информативность определения высокого риска рецидива тромбозов и/или акушерской патологии с помощью индекса GAPSS в российской когорте пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) при использовании пороговых значений GAPSS ≥ 6 и ≥ 10 .

Материал и методы

В исследование были включены 115 пациентов. У 50 (44%) из них была СКВ, у 51 (44%) – СКВ с АФС (СКВ+АФС) и у 14 (12%) – СКВ с аФЛ (СКВ+аФЛ) (табл. 2). Пациенты с СКВ без аФЛ имели меньшую продолжительность заболевания ($p < 0,0001$) и были моложе больных СКВ+АФС ($p = 0,003$). Длительность болезни и возраст в группе СКВ+аФЛ были меньше ($p = 0,0006$ и $p = 0,03$ соответственно), чем при СКВ+АФС. У пациентов с СКВ+АФС тромбозы встречались чаще, чем при СКВ без аФЛ ($p < 0,0001$). Статистически значимых различий по частоте акушерской патологии при СКВ+АФС и СКВ без аФЛ не было ($p = 0,07$).

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

| Параметры | СКВ с АФС (n=51) | СКВ с аФЛ (n=14) | СКВ без аФЛ (n=50) | Всего (n=115) | |
|---|----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|----------|
| Возраст (лет), Ме [25–75-й перцентили] | 41,0 [34,0–47,0] | 35,0 [20,0–37,0]* | 30,5 [24,0–42,0]** | 36,0 [27,0–45,0] | |
| Длительность заболевания (лет), Ме [25–75-й перцентили] | 16,0 [8,0–20,0] | 4,5 [2,0–7,0]*** | 4,0 [1,5–8,6]**** | 7,3 [2,5–17,0] | |
| Пол: женщины / мужчины, n (%) | 40 (78) / 11 (22) | 14 (100) / 0 (0) | 42 (84) / 8 (16) | 96 (83) / 19 (17) | |
| Тромбоз в анамнезе, n (%) | 44 (86)***** | 0 (0) | 14 (27) | 58 (50,4) | |
| Акушерская патология*****, n (%) / n | 22 (79) / 28 | 0 (0) / 0 | 7 (47) / 15 | 29 (67) / 43 | |
| аКЛ, n (%) | IgG | 31 (61) | 8 (57) | 0 (0) | 39 (34) |
| | IgM | 8 (16) | 6 (43) | 0 (0) | 14 (12) |
| | IgG+IgM | 5 (10) | 5 (36) | 0 (0) | 10 (9) |
| анти-β ₂ -ГП1, n (%) | IgG | 36 (71) | 9 (64) | 0 (0) | 45 (39) |
| | IgM | 10 (20) | 7 (50) | 0 (0) | 17 (15) |
| | IgG+IgM | 9 (18) | 6 (43) | 0 (0) | 15 (13) |
| аФс/Пт, n (%) | IgG | 25 (49) | 6 (43) | 3 (6) | 34 (30) |
| | IgM | 14 (27) | 9 (64) | 2 (4) | 25 (22) |
| | IgG+IgM | 9 (18) | 6 (43) | 0 (0) | 15 (13) |
| Волчаночный антикоагулянт*****, n (%) | 8 (73) / 11 | 4 (44) / 9 | 0 (0) / 15 | 12 (34) / 35 | |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 27 (53) | 4 (29) | 14 (28) | 45 (39) | |
| Гиперлипидемия, n (%) | 12 (24) | 1 (7) | 11 (22) | 24 (21) | |
| Терапия, n (%) | Антикоагулянты | 41 (80) | 2 (14) | 16 (32) | 59 (51) |
| | Низкие дозы аспирина | 18 (35) | 5 (36) | 12 (24) | 35 (30) |
| | Гидрохлорохин | 46 (90) | 10 (71) | 46 (92) | 102 (89) |
| | Глюкокортикоиды | 42 (82) | 8 (57) | 47 (94) | 97 (84) |

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; аФЛ – антифосфолипидные антитела; аКЛ – антитела к кардиолипину; IgG – иммуноглобулин G; IgM – иммуноглобулин M; анти-β₂-ГП1 – антитела к β₂-гликопротеину 1; аФс/Пт – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; * – p=0,03 по сравнению с СКВ+АФС; ** – p=0,003 по сравнению с СКВ+АФС; *** – p=0,0006 по сравнению с СКВ+АФС; **** – p<0,0001 по сравнению с СКВ+АФС; ***** – акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания; ***** – до косой черты указано число пациентов, позитивных по волчаночному антикоагулянту, после – общее количество пациентов, которым проводилось определение волчаночного антикоагулянта.

Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям международной организации сотрудничества клиник СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [14]. Диагноз АФС соответствовал международным классификационным критериям 2006 г. [2]. Для оценки активности СКВ использовался индекс активности системной красной волчанки (SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [15]. За отсутствие активности СКВ принималось значение 0 баллов, за низкую активность – 1–5 баллов, за среднюю – 6–10 баллов, за высокую – 11–19 баллов, за очень высокую – ≥20 баллов. Повреждение органов оценивалось по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR [16]. За отсутствие повреждений принималось значение 0 баллов, за низкий ИП – 1 балл, за средний – 2–4 балла, за высокий – более 4 баллов.

Медиана индекса SLEDAI составила 4,00 [2,00–11,00], а ИП SLICC – 0,00 [0,00–2,00]. При СКВ+АФС индекс SLEDAI был статистически значимо ниже (4,00 [2,00–8,00] и 6,50 [2,00–16,00] соответственно; p=0,004), а ИП – статистически значимо выше, чем при с СКВ без аФЛ (1,00 [0,00–3,00] и 0,0 [0,00–1,00] соответственно; p=0,005).

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всем больным до включения в исследование и в процессе наблюдения проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Иммунологическое исследование включало определение антиядерного фактора (АНФ) на клеточной линии her-2, антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), С3-, С4-компонентов комплемента, антител к цитоплазматическому антигену SSA (Ro, анти Ro/SSA), к цитоплазматическому антигену SSB (La, анти La/SSB), к Sm-антигену, ВА, аКЛ, анти-β₂ГП1.

Определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β₂ГП1 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). IgG аКЛ определялись в фосфолипидсвязывающей активности IgG аКЛ на 1 мкг/мл в единицах GPL, а IgM аКЛ – в фосфолипид-связывающей активности IgM аКЛ на 1 мкг/мл в MPL. Уровень IgG/IgM анти-β₂ГП1 измеряли в Ед/мл. Позитивными считались значения >25,00 GPL для IgG аКЛ, >24,70 MPL – для IgM аКЛ, >15,30 Ед/мл – для IgG анти-β₂ГП1 и >17,00 – для IgM анти-β₂ГП1 [17].

Определение IgG/IgM анти-Фс/Пт проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA Serin-Prothrombin-GM. IgG/IgM аФс/Пт измерялись в Ед/мл. На основании средних значений IgG/IgM аФс/Пт в группе контроля были выделены уровни позитивности по формулам: среднее арифметическое (M) + 3

или 5 стандартных отклонений (SD): M+3SD и M+5SD. Была проведена оценка диагностической ценности выделенных уровней позитивности и уровней, предложенных производителями реагентов (>18,0 Ед/мл) [18, 19]. На основании проведенного анализа были приняты уровни позитивности: для IgG аФс/Пт >73,60 Ед/мл (M+5SD), для IgM аФс/Пт >18,00 Ме/мл.

Исследование ВА проводилось на автоматическом коагулометре фирмы Siemens Healthcare (Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов. ВА определялся у пациентов, не получавших антикоагулянты. Определение ВА проводилось у 35 из 115 пациентов, включенных в исследование. В связи с малым числом пациентов, которым определялся ВА, в нашем исследовании при вычислении GAPSS этот показатель, который оценивается в 4 балла, не использовался.

Артериальная гипертензия диагностировалась при повышении систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и/или диастолического АД >90 мм рт. ст. по результатам как минимум двух измерений или при использовании пероральных антигипертензивных препаратов.

Уровень общего холестерина в сыворотке крови определялся стандартным энзимным методом и интерпретировался в соответствии со значениями, полученными на момент включения пациентов в исследование. Гиперлипидемия регистрировалась при повышении уровня общего холестерина и триглицеридов выше референсных значений (для общего холестерина – 3,90–6,20 ммоль/л, для триглицеридов – 0,00–2,30 ммоль/л).

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (M), стан-

дартное отклонение (δ), медиана, 25 и 75-й процентиля; для качественных переменных – частота. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении двух групп, использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования использовали χ^2 (критерий Пирсона). Для определения чувствительности и специфичности GAPSS применялся ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC, area under the curve) оценивалась в диапазоне 0–1: <0,60 – низкая; 0,61–0,80 – умеренная; $\geq 0,81$ – высокая диагностическая точность [18, 19]. ROC-кривые строились в пакете программы SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США), VassarStats.

Результаты

У 58 из 115 (50%) пациентов в анамнезе выявлены тромбозы, в том числе у 14 (24%) – артериальные, у 29 (50%) – венозные, у 15 (26%) – сочетанные. Беременность на фоне заболевания была у 43 женщин, включенных в исследование. У 29 (67%) из них отмечалась акушерская патология (см. табл. 2). У пациентов с тромбозами и акушерской патологией GAPSS был статистически значимо выше, чем при отсутствии таких нарушений ($p = 0,001$; табл. 3).

У пациентов с акушерской патологией и без неё индекс GAPSS статистически значимо не различался (табл. 3).

Таблица 3. Оценка GAPSS у пациентов с системной красной волчанкой и клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома (тромбозами и/или акушерской патологией)

| Пациенты с СКВ | GAPSS | |
|---|---------------|------------|
| | M±SD | Разброс |
| <i>При основных клинических проявлениях АФС</i> | | |
| С тромбозами и/или акушерской патологией (n=68) | 7,17±5,64* | 0,00–16,00 |
| Без тромбозов и/или акушерской патологии (n=47) | 4,48±4,55 | 0,00–13,00 |
| <i>При тромбозах</i> | | |
| С тромбозами (n=58) | 7,31±5,70** | 0,00–16,00 |
| Без тромбозов (n=57) | 4,00±4,81 | 0,00–13,00 |
| Только с артериальными тромбозами (n=14) | 10,42±5,30*** | 0,00–16,00 |
| Только с венозными тромбозами (n=29) | 5,82±5,28 | 0,00–13,00 |
| С сочетанными тромбозами (n=15) | 7,26±6,00 | 0,00–16,00 |
| Пациенты с одним тромботическим событием (n=22) | 6,00±5,60 | 0,00–16,00 |
| Пациенты с рецидивами тромбозов (2 и более) (n=36) | 7,94±5,76 | 0,00–16,00 |
| <i>При акушерской патологии</i> | | |
| С акушерской патологией (n=29) | 6,68±5,69 | 0,00–16,00 |
| – возникшей до 10-й недели гестации (n=22) | 6,63±5,66 | 0,00–16,00 |
| – возникшей после 10-й недели гестации (n=17) | 8,00±5,90 | 0,00–16,00 |
| С преэклампсией/эклампсией или фетоплацентарной недостаточностью (n=12) | 7,25±5,83 | 0,00–13,00 |
| Без акушерской патологии (n=14) | 5,50±5,93 | 0,00–13,00 |

Примечание: GAPSS – общий индекс антифосфолипидного синдрома (Global Antiphospholipid Syndrome Score); СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; частота акушерской патологии определялась у женщин, имевших беременность на фоне заболевания (n=43); * – $p = 0,0003$ по сравнению с пациентами с СКВ без тромбозов и/или акушерской патологии; ** – $p = 0,001$ по сравнению с пациентами без тромбозов; *** – $p = 0,01$ по сравнению с только венозными тромбозами.

Для стратификации пациентов на группы низкого и высокого риска рецидива сосудистых осложнений использовалось пороговое значение $GAPSS \geq 10$, предложенное при разработке данного индекса S. Sciascia и соавт. [9], и $GAPSS \geq 6$ (10 минус 4, так как результат определения ВА при вычислении GAPSS не использовался) (табл. 4). При обоих пороговых значениях отмечалась статистически значимая взаимосвязь GAPSS с клиническими проявлениями АФС.

Таблица 4. Взаимосвязь GAPSS с тромбозами и акушерской патологией при пороговых значениях ≥ 6 и ≥ 10 , n (%)

| GAPSS | Тромбоз и/или акушерская патология | | p ОШ [25–75-й процентиля] |
|-----------|------------------------------------|------------|------------------------------|
| | Есть (n=68) | Нет (n=47) | |
| ≥ 6 | 35 (51) | 10 (21) | 0,001 |
| < 6 | 33 (49) | 37 (79) | 4,00 [1,69–10,00] |
| ≥ 10 | 32 (47) | 8 (17) | 0,001 |
| < 10 | 36 (53) | 39 (83) | 4,30 [1,78–11,11] |

Примечание: GAPSS – общий индекс антифосфолипидного синдрома (Global Antiphospholipid Syndrome Score); ОШ – отношение шансов

По данным ROC-анализа, AUC для GAPSS составила 0,697 (табл. 5). Наглядно ROC-кривые представлены на рисунке 1.

По результатам ROC-анализа отмечено, что пороговые значения $GAPSS \geq 6$ и ≥ 10 имели умеренную диагностическую точность (табл. 5).

Таблица 5. Некоторые параметры GAPSS и предложенные пороговые значения по данным ROC-анализа

| Переменные | AUC | p | ДИ | | Se | Sp | ППЦ | ОПЦ |
|-----------------|-------|--------|-------|-------|----|----|-----|-----|
| | | | 25% | 75% | | | | |
| GAPSS | 0,697 | 0,0001 | 0,601 | 0,793 | – | – | – | – |
| $GAPSS \geq 6$ | 0,651 | 0,006 | 0,550 | 0,752 | 51 | 78 | 77 | 52 |
| $GAPSS \geq 10$ | 0,650 | 0,006 | 0,550 | 0,751 | 47 | 82 | 80 | 51 |

Примечание: AUC – площадь под кривой (area under curve); ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность (sensitivity); Sp – специфичность (specificity); ППЦ – положительная предсказательная ценность; ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность; GAPSS – общий индекс антифосфолипидного синдрома (Global Antiphospholipid Syndrome Score).

Обсуждение

АФС является гетерогенным заболеванием с широкой вариабельностью клинического течения и лабораторного профиля. Сложность всех проводимых исследований, связанных с аФЛ, заключается в колебании уровней этих антител с течением времени от высокопозитивных до низких. У некоторых пациентов после верификации АФС результат определения аФЛ может стать негативным [2]. Кроме того, при выявлении АФС пациентам назначаются антикоагулянты, которые препятствуют развитию тромбозов и акушерской патологии, и оценка влияния аФЛ также затруднена в связи с терапией. Судить о воздействии аФЛ мы можем только при поздней диагностике заболевания, когда у пациента в анамнезе (до назначения антикоагулянтов) отмечаются рецидивирующие тромбозы или рецидивирующий синдром потери плода. Однако не всегда антикоагулянтная терапия предохраняет от сосудистых осложнений. Во многом это зависит от подбора антикоагулянтов, приверженности пациента лечению,

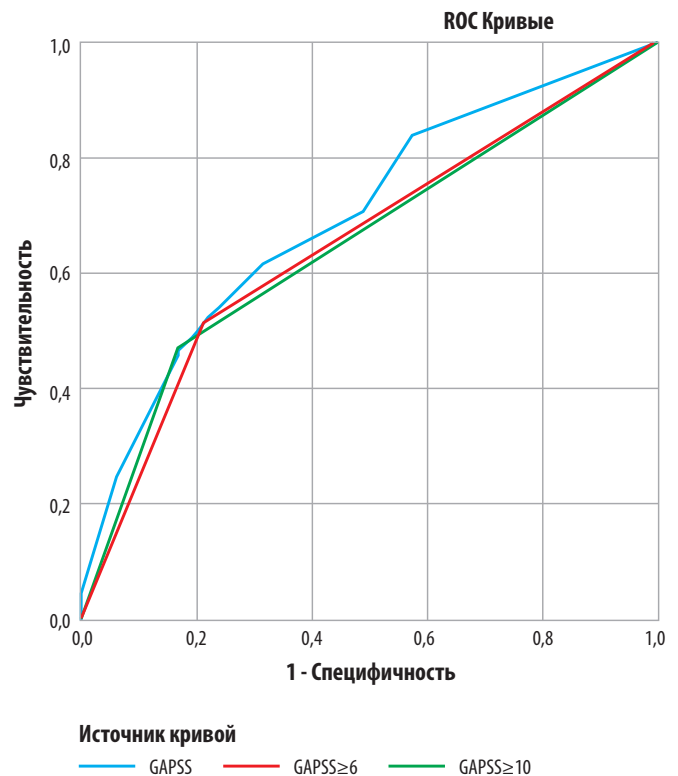


Рис. 1. ROC-кривые для GAPSS в зависимости от тромбозов и/или акушерской патологии при пороговых значениях ≥ 6 и ≥ 10

а также от развития осложнений, вызванных антикоагулянтной терапией. Оценка риска рецидива или развития клинических проявлений АФС во многом позволяет определить успех дальнейшей терапии. Поэтому необходимо иметь инструмент, позволяющий стратифицировать пациентов на группы высокого и низкого риска развития тромбозов и/или акушерской патологии.

В ряде клинических исследований была доказана клиническая значимость разработанного S. Sciascia и соавт. индекса GAPSS [10–13, 20, 21]. Соответствующие результаты были получены в многофакторном регрессионном анализе. Авторы для разработки GAPSS значимость факторов риска, выявленных с помощью многофакторного анализа, выразили в баллах пропорционально величине соответствующего коэффициента β -регрессии (округленной до ближайшего целого числа) с помощью его линейного преобразования. Коэффициент каждой переменной был разделен на 0,54 (наименьшее значение β , соответствующее в их когорте артериальной гипертензии)

и округлен до ближайшего целого числа. Использованная формула была представлена следующим образом: точка GAPSS = $\lceil \beta x / \beta_{\min} \rceil$, где βx – коэффициент β -регрессии для учитываемой переменной x , а β_{\min} – наименьшее значение β среди значимых переменных после многофакторного анализа. Например, в их когорте оценка GAPSS для гиперлипидемии равна 3, так как $GAPSS = \lceil \text{гиперлипидемия/артериальная гипертензия} \rceil = \lceil 1,73/0,54 \rceil = \lceil 3,20 \rceil = 3$, округлено до ближайшего целого числа.

В нашем исследовании использовалась неполная версия данного индекса, так как определение ВА у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, нецелесообразно из-за ложноположительного результата теста. Также нецелесообразно использовать анамнестические данные, так как уровни аФЛ могут меняться, а оценка риска рецидива клинических проявлений должна проводиться на момент обследования больного. Временная отмена антикоагулянтов для исследования ВА сопряжена с рисками тромбоза. В некоторых странах используются нейтрализаторы гепарина и DOAC-Stop® (Direct Oral Anticoagulants-Stop), при применении которых возможно исследование ВА на фоне антикоагулянтной терапии и подсчет GAPSS с ВА. В нашей лаборатории нейтрализаторы гепарина и DOAC-Stop® не используются.

Мы оценили GAPSS у 115 пациентов с СКВ, не включая в число исходных параметров ВА. Ограничения, связанные с возможностью определения аФЛ, коснулись также исследований M. Radin и соавт. [20] и N. Fernandez Mosteirín и соавт. [21]. Поскольку аФс/Пт не входят в классификационные критерии АФС и их определение не является рутинным тестом в большинстве клинических лабораторий, авторы использовали GAPSS, исключив аФс/Пт (упрощенная, или скорректированная, версия GAPSS – adjusted GAPSS, aGAPSS). По результатам обеих работ было отмечено, что, несмотря на исключение аФс/Пт, GAPSS представляет собой валидный и простой инструмент для стратификации риска развития тромбозов у пациентов с АФС и/или другими аутоиммунными заболеваниями в повседневной клинической практике.

Примечательно, что GAPSS, помимо профиля аФЛ, учитывает и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, что согласуется с теорией «двойного удара» (англ. two-hit hypothesis) в патогенезе АФС. Согласно этой теории, аФЛ (первый удар) создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами (второй удар), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ. В качестве дополнительных медиаторов в GAPSS выступают традиционные сердечно-сосудистые факторы риска. В работе M. Radin и соавт. [20] не выявлено независимой взаимосвязи между позитивностью по аФЛ и сердечно-сосудистыми факторами риска, а при определении GAPSS оба фактора вносят вклад в развитие клинических проявлений АФС. A. Varinotti и соавт. [22] оценили кардиоваскулярный риск у больных СКВ с АФС и без него, сравнив между собой GAPSS (без аФс/Пт – aGAPSS) и калькулятор по оценке риска инфаркта и инсульта (Cardiovascular Risk – QRISK3). Авторы исследовали 142 пациента с СКВ в возрасте от 25 до 85 лет. У 34 (23,9%) из них была СКВ с АФС и у 108 (76,1%) – СКВ без АФС. При рассмотрении всей когорты у пациентов с цереброваскулярными/коронарными событиями отмечались более высокие значения aGAPSS, чем

при отсутствии таких нарушений ($10,10 \pm 6,20$ и $5,80 \pm 6,10$ соответственно; $p=0,007$), но по QRISK3 существенных различий между ними не выявлено. Более того, наблюдалась значимая связь между возникновением этих событий и высоким риском по aGAPSS: $p=0,03$ для $aGAPSS \geq 8$; $p=0,01$ для $aGAPSS \geq 9$; $p=0,008$ для $aGAPSS \geq 10$. Сфокусировавшись на профиле аФЛ, независимо от диагноза, авторы обнаружили статистически значимые различия aGAPSS только между позитивными и негативными по аФЛ пациентами ($9,60 \pm 6,30$ и $4,10 \pm 5,10$ соответственно; $p<0,001$). По результатам работы A. Varinotti и соавт. [23] был сделан вывод о том, что, хотя QRISK3 позволяет более точно, чем традиционный показатель, прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СКВ, aGAPSS представляется наиболее ценным инструментом для этой цели.

GAPSS оценивался ретроспективно у 143 больных СКВ с беременностями в анамнезе [23]. Пациентки с 3 или более последовательными ранними выкидышами (на сроках <10 недель), с гибелью плода на сроках >10 недель, преждевременными родами (<34 недель), преэклампсией (<34 недель), мертворождением и инфарктом плаценты имели значительно более высокие значения GAPSS по сравнению с пациентками, не имевшими осложненной беременности. Отношение шансов (ОШ) наличия какого-либо заболевания во время беременности при значении GAPSS=8 составило 20 по сравнению с теми, у кого GAPSS=1 ($p<0,001$). S. Del Barrio-Longarela и соавт. [24] пришли к выводу, что aGAPSS не является ценным инструментом для выявления пациенток с риском акушерских осложнений. Авторы включили в исследование 137 женщин с аФЛ и беременностью в анамнезе, из которых 65 соответствовали классификационным критериям АФС. У 61 женщины были акушерские проявления, связанные с АФС, и 11 были бессимптомными носителями аФЛ. Риск у пациенток расценивался как низкий при aGAPSS<6 ($n=73$), как средний – при $6 \leq aGAPSS \leq 11$ ($n=40$), как высокий – при $aGAPSS \geq 12$ ($n=24$). Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия в данной популяции встречались нечасто (<10%), поэтому оценка aGAPSS в основном определялась профилем аФЛ. При рассмотрении пациенток в соответствии с aGAPSS (высокий, средний и низкий риск) не было обнаружено существенных различий по частоте потери беременности (29, 25 и 22% соответственно) или ее неблагоприятного исхода (33, 47 и 33% соответственно).

При анализе взаимосвязи тромбозов по локализации нами было отмечено, что более высокие значения GAPSS ассоциируются с артериальными тромбозами, что вполне можно объяснить профилем аФЛ. Вероятность развития артериальных тромбозов выше при тройной позитивности по аФЛ, что отражает величина GAPSS.

Мы не выявили связи более высоких значений GAPSS с рецидивами тромбозов и/или акушерской патологией, что, вероятнее всего, обусловлено проводимой терапией, препятствующей развитию повторных эпизодов тромбозов. Кроме того, имеются пациенты, у которых на момент тромбозов и/или акушерской патологии были высокие уровни аФЛ и тройная позитивность, а на момент включения в исследование уровни аФЛ ниже и/или отмечается одиночная позитивность по аФЛ, что существенно снижает GAPSS. Кроме того, у пациентов с СКВ+АФС не стоит забывать о проводимой терапии СКВ, поскольку иммуносупрессанты оказывают влияние на уровни аФЛ.

По мнению N. Fernandez Mosteirín и соавт. [21] и K. Oku и соавт. [12], пороговые значения GAPSS могут отличаться в зависимости от когорты от предложенных S. Sciascia и соавт. [9]. В более поздней работе S. Sciascia и соавт. [11] показали, что у пациентов с ПАФС высокий риск рецидива тромбозов отмечается при GAPSS \geq 11. M. Radin и соавт. [20] в качестве порогового значения предложили использовать 10 баллов, несмотря на отсутствие определения аФС/Пт. L. García и соавт. [25] оценивали результаты использования аGAPSS в многоцентровой когорте больных СКВ в Аргентине. В исследовании были включены 296 пациентов с СКВ. У 121 (41%) из них наблюдались тромбозы и/или акушерская патология. Лучшим показателем для определения риска тромбоза и/или осложнений беременности, согласно полученным результатам, был GAPSS \geq 4. Авторы провели многомерный логистический регрессионный анализ, результаты которого согласовались с этим выводом: аКЛ явились независимым фактором риска тромботических событий (ОШ=2,1 (95%-й доверительный интервал: 1,16–3,90); $p=0,015$).

Принимая во внимание эти данные и отсутствие ВА при вычислении GAPSS, мы проанализировали пороговые уровни GAPSS \geq 6 и \geq 10. Эти значения индекса имели умеренную диагностическую точность. Согласно рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [26], к профилю аФЛ высокого риска относят: положительный результат теста на ВА (определяется в соответствии с требованиями Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза), или двойную

позитивность по аФЛ (любая комбинация двух из трех аФЛ, включая ВА, аКЛ или анти- β_2 -ГП1), или тройную позитивность по аФЛ (позитивность по всем 3 видам аФЛ или наличие устойчиво высоких уровней аФЛ). Исходя из этих рекомендаций, а также учитывая полученные нами результаты, без определения ВА представляется более целесообразным использование 6 баллов в качестве порогового значения для выявления пациентов с низким и высоким риском рецидива сосудистых осложнений.

Заключение

Значения GAPSS \geq 6 следует использовать для включения пациентов с СКВ в группу высокого риска рецидива сосудистых осложнений. Необходимы дальнейшие проспективные наблюдения для подтверждения ценности GAPSS.

Прозрачность исследования

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003. Исследование ретроспективное, одобрено комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 25 от 19.12.2019).

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56–71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56–71 (In Russ.)].
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):117–120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006
- Alarcon-Segovia D, Pe'rez-Ruiz A, Villa AR. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2000;15(2):157–161. doi: 10.1006/jaut.2000.0402
- Amigo MC. Prognosis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(3):661–669. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70227-1
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома и его некритерияльные проявления. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(4):4–12. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome and its non-criterial manifestations. *Tromboz, gemostaz i reologia*. 2021;(4):4–12 (In Russ.)].
- Griika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012;39(3):516–523. doi: 10.3899/jrheum.110800
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):77–82. doi: 10.1001/archinte.164.1.77
- Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397–1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
- Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: Validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1915–1920. doi: 10.1002/acr.22388
- Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):134–138. doi: 10.1093/rheumatology/keu307
- Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*. 2015;24(7):774–775. doi: 10.1177/0961203314561284
- Zuo Y, Li C, Karp DR, Li Z. Clinical and epidemiological correlates of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a large cohort of chinese APS patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10):2183.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–2686. doi: 10.1002/art.34473

15. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–640. doi: 10.1002/art.1780350606
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363–369. doi: 10.1002/art.1780390303
17. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ, Ключкина НГ, Решетняк ДВ, Насонов ЕЛ. Антитела к β2-гликопротеину 1 и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. *Клиническая медицина.* 2003;81(9):25–31. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, Klykvina NG, Reshetnyak DV, Nasonov EL. Antibodies to beta2-glycoprotein and antibodies to cardiolipin in antiphospholipid syndrome: Analysis of sensitivity and specificity. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2003;81(9): 25–31 (In Russ.)].
18. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера;2002. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. Moscow:MediaSfera;2002 (In Russ.)].
19. Морозов СП. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Препринт № ЦДТ-2019-1. *Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики.* М.;2019;23. [Morozov SP. Clinical trials of software based on intelligent technologies (radiation diagnostics). Preprint No. CDT-2019-1. *Best Practices in Radiation and Instrumental Diagnostics.* Moscow;2019;23 (In Russ.)].
20. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarate A, et al.; APS ACTION. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):464–468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.009
21. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, Calvo Villas JM, Velilla Marco J. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus.* 2017;26(12):1328–1332. doi: 10.1177/0961203317703493
22. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Arbrile M, Rubini E, et al. Assessing the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: QRISK and GAPSS scores head-to-head. *Int J Cardiol.* 2022;363:185–189. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.040
23. Schreiber K, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Roccatello D, Jacobsen S, et al. The global antiphospholipid syndrome score in women with systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1071–1076. doi: 10.55563/clinexprheumatol/c96ief
24. Del Barrio-Longarela S, Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Merino A, Riancho-Zarrabeitia L, Comins-Boo A, et al. Does adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) predict the obstetric outcome in antiphospholipid antibody carriers? A single-center study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(2):297–310. doi: 10.1007/s12016-021-08915-9
25. Garcia L, Velloso MS, Martire MV, Savy F, Arizpe F, Garcia N, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in systemic lupus erythematosus patients in Argentina. *Lupus.* 2020;29(14):1866–1872. doi: 10.1177/0961203320960814
26. 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

Чельдиева Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Шумилова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

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

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

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

ИЛ-31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, Н.Е. Абайтова¹, Н.Ю. Левшин¹, О.П. Речкина¹,
Е.А. Леонтьева¹, А.С. Авдеева², А.С. Артюхов³, Е.Л. Насонов^{2,4}

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

¹Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
²V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Цель исследования — изучить клинико-диагностическое значение определения интерлейкина (ИЛ) 31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 154 больных с достоверным диагнозом РА. Сывороточный уровень ИЛ-31 и ИЛ-33 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила (M+3σ): для ИЛ-31 — 15,08 пг/мл, для ИЛ-33 — 3,40 пг/мл.

Результаты. У больных РА наблюдались более высокие, чем в контрольной группе, уровни (Ме (25-й; 75-й перцентили)) ИЛ-31 — 13,75 (5,63; 308,52) и 6,10 (2,87; 8,62) пг/мл ($p < 0,001$) и ИЛ-33 — 18,86 (7,45; 65,95) и 0,52 (0,17; 0,78) пг/мл ($p < 0,001$).

Увеличение концентрации ИЛ-33 (более 3,40 пг/мл) отмечено у 87,0% пациентов, ИЛ-31 (более 15,08 пг/мл) — у 48,1% пациентов с РА. У 42,2% (65 из 154) пациентов с РА наблюдалось увеличение концентрации только ИЛ-33, в то время как изолированное увеличение концентрации ИЛ-31 отмечено только у 2 (1,3%) пациентов. Одновременная гиперпродукция ИЛ-33 и ИЛ-31 имела место у 69 (44,9%) пациентов.

Выявлена положительная связь показателей клинико-лабораторной активности РА с концентрацией цитокинов: оценка по SDAI (Simplified Disease Activity Index) коррелировала с ИЛ-33 ($r = 0,36$; $p < 0,05$), уровень С-реактивного белка — с ИЛ-31 ($r = 0,49$; $p < 0,05$) и ИЛ-33 ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Заключение. Концентрации ИЛ-31, ИЛ-33 повышены у больных РА и коррелируют с показателями воспалительной активности заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 31, интерлейкин 33, мультиплексный анализ
Для цитирования: Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Речкина ОП, Леонтьева ЕА, Авдеева АС, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. ИЛ-31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):554–559.

IL-31 AND IL-33 IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Natalia A. Lapkina¹, Andrey A. Baranov¹, Natalia E. Abaytova¹, Nikolay Yu. Levshin¹, Olga P. Rechkina¹,
Elena A. Leontyeva¹, Anastasia S. Avdeyeva², Alexander S. Artyukhov³, Evgeny L. Nasonov^{2,4}

Objective — to investigate clinical and diagnostic significance of IL-31 and IL-33 determination in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 154 patients with a reliable diagnosis of RA were examined. Serum levels of IL-31 and IL-33 were studied using multiplex xMAP technology on Bio-Plex™ 200 System analyzer (BIO-RAD, USA). The upper limit of the norm in the study of 20 healthy donor sera was (M+3σ): IL-31 — 15.08 pg/ml, IL-33 — 3.40 pg/ml.

Results. IL-31 (Me (25th; 75th percentile) — 13.75 (5.63; 308.52) and 6.10 (2.87; 8.62) pg/ml ($p < 0.001$), IL-33 — 18.86 (7.45; 65.95) and 0.52 (0.17; 0.78) pg/ml ($p < 0.001$) levels were observed in RA patients in comparison with the control group. An increase in IL-33 concentration (more than 3.40 pg/ml) was observed in 87.0% of patients, and IL-31 (more than 15.08 pg/ml) in 48.1% of patients with RA. An increase in IL-33 alone was observed in 42.2% (65 of 154 patients) with RA, while an isolated increase in IL-31 concentration was observed in only 2 (1.3%) patients. Simultaneous hyperproduction of IL-33 and IL-31 occurred in 69 (44.9%) patients. We revealed positive correlation of clinical and laboratory parameters of RA with cytokine concentration: SDAI correlated with IL-33 ($r = 0.36$; $p < 0.05$); CRP — with IL-31 ($r = 0.49$; $p < 0.05$) and IL-33 ($r = 0.40$; $p < 0.05$).

Conclusion. Concentrations of IL-31 and IL-33 are elevated in RA patients and correlate with the indices of inflammatory activity of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 31, interleukin 33, multiplex analysis

For citation: Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Levshin NYu, Rechkina OP, Leontyeva EA, Avdeyeva AS, Artyukhov AS, Nasonov EL. IL-31 and IL-33 in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):554–559 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-554-559

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. Центральное место в патогенезе занимает

дисрегуляция синтеза провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухолей (ФНО) α, интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 [2–4]. В последнее время привлечено внимание к изучению роли ИЛ-31 и ИЛ-33 в развитии ИВРЗ, в том числе РА [4, 5], общая характеристика которых суммирована в таблице 1.

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: Лапкина Наталья Александровна, ianaal@rambler.ru
Contacts: Natalia Lapkina, ianaal@rambler.ru

Поступила 30.08.2022

Принята 13.09.2022

Таблица 1. Характеристика ИЛ-33 и ИЛ-31 [6–13]

| Характеристика | ИЛ-31 | ИЛ-33 |
|-----------------------|---|---|
| Семейства | ИЛ-6 | ИЛ-1 |
| Молекулярная масса | 24 kDa | 32 kDa (активная форма – 18 kDa) |
| Рецептор | IL-31RA/OSMR β | ST2 |
| Сигнальные пути | MAPK, PI3K/AKT; Jak/STAT | NF-kB, MAPKs |
| Клеточные источники | Активированные CD4 ⁺ Т-клетки (преимущественно Th2), CD8 ⁺ Т-клетки, моноциты, макрофаги, ДК, тучные клетки, кератиноциты, фибробласты | Некротизированные клетки, фибробласты, стромальные клетки, ЭК |
| Клеточные мишени | Кератиноциты, ЭК, ганглии задних рогов, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, моноциты | Базофилы, тучные клетки, эозинофилы, ДК, макрофаги, ЕК-клетки, ЕК Т-клетки, Е Т-клетки, В-клетки, эндотелиальные клетки, ЭК, фибробласты, ВЛК |
| Основные функции | Индукция синтеза ИЛ-6, хемокинов (ИЛ-8, CXCL1, CXCL8, CCL2, CCL8) в эозинофилах; усиление экспрессии мРНК хемокинов в кератиноцитах, факторов роста и хемокинов в ЭК; индукция пролиферации и апоптоза ЭК | Индукция Th2-типа иммунного ответа в мучозальной ткани; фактор созревания костномозговых ДК, вызывающий высвобождение провоспалительных цитокинов; усиление экспрессии молекул адгезии (интегрины) на базофилах и эозинофилах; индукция ВЛК |
| Связь с заболеваниями | Аллергические заболевания кожи (атопический дерматит, аллергический контактный дерматит), уртикарный васкулит, неатопическая экзема, астма, другие ИВРЗ (вероятно) | Аутоиммунные, сердечнососудистые заболевания, болезни ЖКТ и легких, РА, астма, паразитарные инфекции |
| «Таргетная» терапия | МАТ к ИЛ-31Р (nemolizumab): атопический дерматит | МАТ к ИЛ-3 (REGN3500, AMG282, GSK3772847, etokimab): астма; МАТ к ST2 (astegolimab): астма |

Примечание: ИЛ – интерлейкин; MAPK – mitogen-activated protein kinase; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; AKT – Akt/protein kinase B; Jak – Janus kinase; STAT – signal transducer and activator of transcription; NF-kB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; Th2 – T-helper 2; ДК – дендритная клетка; ЭК – эпителиальная клетка; ЕК – естественные клетки-киллеры; ВЛК – врожденные лимфоидные клетки; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; РА – ревматоидный артрит; МАТ – моноклональные антитела.

Целью исследования было изучение клинического значения определения концентраций ИЛ-31 и ИЛ-33 при ревматоидном артрите.

Материал и методы

В исследование включено 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [14] (табл. 2).

Большинство пациентов были женщины среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ (ревматоидный фактор) и/или АЦЦП (антитела к циклическим цитруллинированным белкам), II и III рентгенологической стадией, умеренной и высокой активностью заболевания, умеренным нарушением жизнедеятельности. 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон. Всем пациентам проводилось исследование клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом ($n=154$), Me (25-й; 75-й перцентили)

| Признак | Значение |
|--|--------------------------------------|
| Пол (м/ж), n (%) | 41 (26,6)/113 (73,4) |
| Возраст, годы | 56,0 (50,0; 64,0) |
| Длительность заболевания, годы | 9,4 (3,0; 13,0) |
| Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), n (%) | 32 (20,8)/53 (34,4)/57 (37)/12 (7,8) |
| ФК (I/II/III/IV), n (%) | 34 (22,1)/108 (70,1)/12 (7,8)/0 |
| DAS28 (COЭ) | 5,40 (4,65; 6,00) |
| CDAI | 26,65 (19,0; 33,0) |
| SDAI | 27,18 (20,0; 35,1) |
| HAQ | 1,44 (0,875; 1,75) |
| COЭ, мм/ч | 27,0 (18,0; 40,0) |
| СРБ, мг/л | 10,25 (6,0; 18,5) |
| IgM РФ, МЕ/мл | 107,0 (77,5; 741,0) |
| РФ-позитивные, n (%) | 129 (83,8) |
| АЦЦП, Ед/мл | 33,9 (15,38; 128,49) |
| АЦЦП-позитивные, n (%) | 106 (68,8) |
| Фармакотерапия | |
| Метотрексат, n (%) | 129 (83,8) |
| Лефлуномид, n (%) | 13 (8,4) |
| Сульфасалазин, n (%) | 2 (1,3) |
| Прием ГК, n (%) | 44 (28,6) |

Примечание: ФК – функциональный класс; DAS28 – Disease Activity Score 28; COЭ – скорость оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; IgM – иммуноглобулин М; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ГК – глюкокортикоиды.

суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале, индексы DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index), HAQ (Health Assessment Questionnaire) [15]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ – иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Сапфир 400» (Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ОМ-НИКС, Россия). Сывороточный уровень ИЛ-31 и ИЛ-33 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила (М+3σ): для ИЛ-31 – 15,08 пг/мл, для ИЛ-33 – 3,40 пг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных РА наблюдались статистически значимо более высокие, чем у доноров, уровни ИЛ-31 и ИЛ-33 ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Концентрации ИЛ-31, ИЛ-33 в сыворотке крови больных ревматоидным артритом ($n=154$) и здоровых доноров ($n=20$), Ме (25-й; 75-й перцентили)

| Показатели (пг/мл) | Больные РА ($n=154$) | Контроль ($n=20$) | p |
|--------------------|------------------------|---------------------|-------------|
| ИЛ-31 | 13,75 (5,63; 308,52) | 6,10 (2,87; 8,62) | $p < 0,001$ |
| ИЛ-33 | 18,86 (7,45; 65,95) | 0,52 (0,17; 0,78) | $p < 0,001$ |

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин.

Увеличение концентрации ИЛ-33 (более 3,40 пг/мл) отмечено у 87,0% пациентов, ИЛ-31 (более 15,08 пг/мл) – у 48,1% пациентов с РА. У 42,2% (65 из 154) пациентов с РА наблюдалось увеличение концентрации только ИЛ-33, в то время как изолированное увеличение концентрации ИЛ-31 – только у 2 (1,3%) пациентов. Одновременная гиперпродукция ИЛ-33 и ИЛ-31 имела место у 69 (44,9%) пациентов.

Для определения клинико-диагностического значения показателей ИЛ-31 и ИЛ-33 были сформированы три группы. В первую группу вошли больные РА с высокой концентрацией ИЛ-31 ($n=75$), вторую составили пациенты с повышенной концентрацией ИЛ-33 ($n=134$), третью – больные с одновременным повышением концентраций ИЛ-31 и ИЛ-33 ($n=69$). Данные группы пациентов сравнивались с больными, у которых эти показатели не превышали пределы верхних значений нормы (табл. 4).

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных по группам, в зависимости от уровня ИЛ-31 и ИЛ-33 Ме (25-й; 75-й перцентили)

| Признак | Концентрация ИЛ-31 ($n=75$) | | Концентрация ИЛ-33 ($n=134$) | | Концентрации ИЛ-31 и ИЛ-33 ($n=69$) | |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---|---|
| | ИЛ-31 $\leq 15,08$ пг/мл ($n=80$) | ИЛ-31 $> 15,08$ пг/мл ($n=74$) | ИЛ-33 $\leq 3,40$ пг/мл ($n=33$) | ИЛ-33 $> 3,40$ пг/мл ($n=134$) | ИЛ-31 $\leq 15,08$ и ИЛ-33 $\leq 3,40$ пг/мл ($n=85$) | ИЛ-31 $> 15,08$ и ИЛ-33 $> 3,40$ пг/мл ($n=69$) |
| ЧБС 28 | 10,0 (7,0; 13,0) | 10,0 (8,0; 14,0) | 11,0 (6,5; 15,0) | 10,0 (7,0; 13,0) | 10,0 (7,0; 14,0) | 10,0 (7,0; 13,0) |
| ЧПС 28 | 6,0 (1,0; 10,0) | 4,0 (1,0; 8,0) | 5,0 (1,0; 10,0) | 4,0 (1,0; 8,0) | 6,0 (1,0; 10,0) | 4,0 (1,0; 8,0) |
| ОСЗБ, ВАШ (0–10 см) | 50,0 (40,0; 65,0) | 50,0 (40,0; 60,0) | 57,5 (35,0; 70,0) | 50,0 (40,0; 60,0) | 50,0 (40,0; 70,0) | 50,0 (40,0; 60,0) |
| ОСЗВ, ВАШ (0–10 см) | 50,0 (40,0; 60,0) | 50,0 (40,0; 60,0) | 50,0 (40,0; 55,0) | 50,0 (40,0; 55,0) | 50,0 (40,0; 60,0) | 50,0 (40,0; 52,5) |
| Боль, ВАШ (0–10 см) | 50,0 (40,0; 70,0) | 50,0 (40,0; 70,0) | 50,0 (42,5; 75,0) | 50,0 (40,0; 70,0) | 50,0 (40,0; 70,0) | 50,0 (40,0; 70,0) |
| DAS28 (СОЭ) | 5,39 (4,51; 6,01) | 5,42 (4,86; 5,92) | 5,44 (4,43; 6,10) | 5,38 (4,65; 5,97) | 5,41 (4,54; 6,01) | 5,4 (4,8; 5,89) |
| CDAI | 26,0 (19,0; 32,0) | 25,0 (20,0; 33,5) | 25,5 (19,5; 35,5) | 26,0 (19,0; 33,0) | 26,0 (19,0; 32,0) | 25,0 (20,0; 33,5) |
| SDAI | 27,16 (19,92; 33,72) | 27,30 (20,69; 36,45) | 26,40 (20,69; 36,10) | 27,1 (20,0; 35,1) | 27,02 (19,92; 33,72) | 27,55 (20,69; 36,45) |
| HAQ | 1,50 (0,88; 1,75) | 1,38 (0,75; 2,00) | 1,62 (1,25; 1,75) | 1,38 (0,87; 1,75) | 1,50 (0,88; 1,75) | 1,38 (0,75; 2,00) |
| Лейкоциты, $10^9/л^{\#}$ | 8,30 \pm 3,10 | 8,54 \pm 2,86 | 8,72 \pm 2,37 | 8,45 \pm 3,06 | 8,56 \pm 3,08 | 7,90 \pm 2,86 |
| Гемоглобин, г/л [#] | 128,61 \pm 15,53 | 127,26 \pm 16,30 | 129,60 \pm 15,07 | 128,26 \pm 16,02 | 128,59 \pm 15,32 | 130,00 \pm 16,59 |
| Тромбоциты, $10^9/л^{\#}$ | 262,28 \pm 81,47 | 261,13 \pm 86,32 | 293,84 \pm 119,20 | 257,4 \pm 76,19 | 266,00 \pm 88,43 | 247,00 \pm 77,50 |
| СОЭ, мм/ч | 25,0 (17,0; 40,0) | 29,0 (20,0; 42,0) | 29,5 (14,0; 34,5) | 27,0 (18,0; 41,0) | 27,5 (17,0; 40,0) | 27,0 (19,5; 41,0) |
| СРБ, мг/л | 8,85 (5,80; 14,60) | 12,89* (6,80; 24,00) | 8,65 (4,10; 14,30) | 12,30 (6,10; 21,90)* | 8,85 (5,65; 14,8) | 12,85 (6,90; 24,00)* |
| IgM РФ, МЕ/мл | 95,0 (73,0; 596,0) | 441,0 (79,0; 780,0) | 291,0 (82,0; 918,0) | 106,0 (77,0; 622,0) | 95,0 (73,0; 596,0) | 474,0 (79,0; 780,0) |
| АЦЦП, Ед/мл | 33,44 (14,79; 76,10) | 40,03 (16,03; 141,17) | 31,03 (13,18; 150,50) | 36,20 (15,59; 128,49) | 32,18 (14,79; 70,70) | 45,26 (16,23; 146,03) |

Примечание: ИЛ – интерлейкин; ЧБС 28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС 28 – число припухших суставов из 28; ОСЗБ – оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОСЗВ – оценка состояния здоровья врачом; DAS28 – Disease Activity Score 28; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; IgM – иммуноглобулин М; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$; [#] – данные представлены в виде Ме (25-й; 75-й перцентили).

В группах пациентов с повышенным уровнем ИЛ-31 и ИЛ-33, а также с одновременным повышением обоих цитокинов отмечен более высокий уровень СРБ, чем у пациентов с нормальным уровнем этих цитокинов. Отмечена положительная корреляция между показателями клинико-лабораторной активности РА и концентрацией цитокинов. Значение индекса SDAI коррелировало с концентрацией ИЛ-33 ($r=0,36$; $p<0,05$), СРБ – с ИЛ-31 ($r=0,49$; $p<0,05$) и ИЛ-33 ($r=0,40$; $p<0,05$). Концентрации РФ или АЦЦП не коррелировали с уровнями ИЛ-31 и ИЛ-33. Отмечена корреляция между уровнями ИЛ-33 и ИЛ-31 ($r=0,18$; $p<0,05$).

Обсуждение

В настоящее время большое внимание уделяется изучению уровня провоспалительных цитокинов как маркеров воспалительной активности РА и мониторингу прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии [6]. Увеличение концентрации различных цитокинов в сыворотке в большей или меньшей степени коррелирует с активностью воспаления, тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования деструкции суставов как при раннем, так и при развернутом РА [16–20]. По нашим данным при РА чаще всего наблюдается увеличение концентрации как ИЛ-33, так и ИЛ-31, в то время как изолированная гиперпродукция ИЛ-31 имеет место очень редко. Возможность участия ИЛ-33 (и, вероятно, ИЛ-31) в патогенезе РА в определенной степени подтверждается в серии экспериментальных и клинических исследований. Так, по данным экспериментальных исследований, у мышей с ранней стадией коллагенового артрита отмечено увеличение экспрессии иРНК ИЛ-33 [21]. Кроме того, у мышей с коллагеновым артритом, лишенных гена ИЛ-33 рецептора – ST2 (knockout), и при введении мышам с экспериментальным артритом (коллагеновый и К/ВхN) моноклональных антител (мАТ) к ST2 отмечается снижение активности воспаления и концентраций ИЛ-17, ФНО- α и интерферона γ [21, 22]. При этом введение ИЛ-33 приводит к обострению артрита [23, 24]. Провоспалительные цитокины, в первую очередь ФНО- α , индуцируют экспрессию ИЛ-33 в фибробластах, который в свою очередь стимулирует образование ММП 3 (матриксной металлопротеиназы 3), ИЛ-8, ИЛ-6 и остеокластогенез [25]. В то же время имеются данные об противовоспалительном эффекте ИЛ-33 по крайней мере при экспериментальном артрите, что связывают с индукцией пролиферации Т-регуляторных клеток [26] или активацией тучных клеток, подавляющих активацию моноцитов [27]. Внутриклеточный ИЛ-33 обладает антиостеокластогенной и противовоспалительной активностью [28]. Имеются данные о В-клеточных эффектах

ИЛ-33, связанных с индукцией синтеза IgM, ИЛ-10 В-регуляторными клетками и активацией В1-клеток [29, 30]. Имеются данные, свидетельствующие об увеличении концентрации ИЛ-33 при РА как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости [31–33], коррелирующем с активностью заболевания [34–37], развитием костных эрозий [36], титрами IgM РФ [35], развитием интерстициальных заболеваний легких [36] и прогрессированием атеросклероза сонных артерий [38]. Увеличение концентрации растворимого ST2 также ассоциируется с активностью воспаления при РА [39]. Имеются данные о связи между базальным уровнем ИЛ-33 и эффективностью терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Например, отсутствие динамики уровня ИЛ-33 в сыворотке и синовиальной жидкости коррелирует с недостаточным эффектом ингибиторов ФНО- α [40]. Базальное увеличение концентрации ИЛ-33 ассоциируется с эффективностью терапии мАТ к CD20 В-клеток ритуксимабом [41], а снижение концентрации ИЛ-33 коррелирует с положительной динамикой активности воспаления на фоне лечения мАТ к ИЛ-6Р тоцилизумабом [35]. Однако, по данным других авторов, связи между базальным уровнем ИЛ-33 и эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α и ГИБП с другим механизмами действия не прослеживалось, но данный показатель коррелировал с гиперпродукцией аутоантител [42]. По нашим данным, концентрация ИЛ-33 в сыворотке крови также была существенно выше у пациентов с РА по сравнению с группой контроля. Выявили корреляцию между увеличением концентрации ИЛ-33 с индексом SDAI и уровнем СРБ, что в целом соответствует представленным выше данным других авторов. Кроме того, отмечена корреляция между концентрациями ИЛ-33 и ИЛ-31, а одномоментное увеличение концентраций ИЛ-33 и ИЛ-31 ассоциировалось с выраженным увеличением концентрации СРБ.

Расшифровка роли ИЛ-31 и ИЛ-33 в иммунопатогенезе РА в перспективе может создать предпосылки для расширения возможностей персонализированной терапии этого заболевания. Поэтому клиническое значение определения ИЛ-33 (и, вероятно, ИЛ-31) и его динамики на фоне противовоспалительной терапии требует дальнейшего изучения.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – Shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63–68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
- Ridley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207–214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
- Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol*. 2017;1:3. doi: 10.1186/s41927-017-0001-8
- Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):9–17. doi: 10.1038/s41584-018-0109-2

6. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2004433. doi: 10.1002/adv.202004433
7. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008
8. Dong Y, Zhong J, Dong L. IL-33 in rheumatic diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:739489. doi: 10.3389/fmed.2021.739489
9. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033.
10. Murdaca G, Greco M, Tonacci A, Negrini S, Borro M, Puppo F, et al. IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5856. doi: 10.3390/ijms20235856
11. Cayrol C. IL-33, an alarmin of the IL-1 family involved in allergic and non allergic inflammation: Focus on the mechanisms of regulation of its activity. *Cells*. 2021;11(1):107. doi: 10.3390/cells11010107
12. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, Cordiano R, Alessandrello C, Gangemi S. IL-31: State of the art for an inflammation-oriented interleukin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6507. doi: 10.3390/ijms23126507
13. Pelaia C, Pelaia G, Longhini F, Crimi C, Calabrese C, Gallelli L, et al. Monoclonal antibodies targeting alarmins: A new perspective for biological therapies of severe asthma. *Biomedicines*. 2021;9(9):1108. doi: 10.3390/biomedicines9091108
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. doi: 10.1002/art.27584
15. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540–1555. doi: 10.1002/acr.24042
16. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН, Каратеев ДЕ, Попкова ТВ, Лучихина ЕЛ и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):591–595. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, Karateev DE, Popkova TV, Luchikhina EL, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):591–595 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
17. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, Haney D, Cavet G, Alexander C, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;70:415–424. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
18. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013;8(4):e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
19. Laborde CM, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Contribution of multiplex immunoassays to rheumatoid arthritis management: From biomarker discovery to personalized medicine. *J Pers Med*. 2020;10(4):202. doi: 10.3390/jpm10040202
20. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
21. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):738–749. doi: 10.1002/art.24305
22. Li Y, Fu Y, Chen H, Liu X, Li M. Blocking interleukin-33 alleviates the joint inflammation and inhibits the development of collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol Res*. 2020;2020:4297354. doi: 10.1155/2020/4297354
23. Xu D, Jiang HR, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser AR, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(31):10913–10918. doi: 10.1073/pnas.0801898105
24. Xu D, Jiang HR, Li Y, Pushparaj PN, Kurowska-Stolarska M, Leung BP, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol*. 2010;184(5):2620–2626. doi: 10.4049/jimmunol.0902685
25. Kunisch E, Chakilam S, Gandesiri M, Kinne RW. IL-33 regulates TNF- α dependent effects in synovial fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2012;29(4):530–540. doi: 10.3892/ijmm.2012.883
26. Biton J, Khaleghparast Athari S, Thiolat A, Santinon F, Lemeiter D, Hervé R, et al. In vivo expansion of activated Foxp3+ regulatory T cells and establishment of a type 2 immune response upon IL-33 treatment protect against experimental arthritis. *J Immunol*. 2016;197(5):1708–1719. doi: 10.4049/jimmunol.1502124
27. Rivellese F, Suurmond J, Habets K, Dorjée AL, Ramamoorthi N, Townsend MJ, et al. Ability of interleukin-33- and immune complex-triggered activation of human mast cells to down-regulate monocyte-mediated immune responses. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2343–2353. doi: 10.1002/art.39192
28. Lee EJ, So MW, Hong S, Kim YG, Yoo B, Lee CK. Interleukin-33 acts as a transcriptional repressor and extracellular cytokine in fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2016;77:35–43. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.005
29. Ahmed A, Koma MK. Interleukin-33 triggers B1 cell expansion and its release of monocyte/macrophage chemoattractants and growth factors. *Scand J Immunol*. 2015;82(2):118–124. doi: 10.1111/sji.12312
30. Sattler S, Ling GS, Xu D, Hussaarts L, Romaine A, Zhao H, et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun*. 2014;50(100):107–122. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.032
31. Hong YS, Moon SJ, Joo YB, Jeon CH, Cho ML, Ju JH, et al. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1132–1139. doi: 10.3346/jkms.2011.26.9.1132
32. Erfurt S, Hoffmeister M, Oess S, Asmus K, Ritter O, Patschan S, et al. Serum IL-33 as a biomarker in different diseases: Useful parameter or much need for clarification? *J Circ Biomark*. 2021;10:20–25. doi: 10.33393/jcb.2021.2327
33. Mu R, Huang HQ, Li YH, Li C, Ye H, Li ZG. Elevated serum interleukin 33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2006–2013. doi: 10.3899/jrheum.100184
34. Tang S, Huang H, Hu F, Zhou W, Guo J, Jiang H, et al. Increased IL-33 in synovial fluid and paired serum is associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:985301. doi: 10.1155/2013/985301
35. Choi IA, Lee SJ, Park W, Park SH, Shim SC, Baek HJ, et al. Effects of tocilizumab therapy on serum interleukin-33 and interleukin-6 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol*. 2018;33(4):389–394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6753
36. Xiangyang Z, Lutian Y, Lin Z, Liping X, Hui S, Jing L. Increased levels of interleukin-33 associated with bone erosion and interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2012;58(1):6–9. doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.010
37. Kageyama Y, Torikai E, Tsujimura K, Kobayashi M. Involvement of IL-33 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the effect of etanercept on the serum levels of IL-33. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):89–93. doi: 10.1007/s10165-011-0480-1
38. Shen J, Shang Q, Wong CK, Li EK, Wang S, Li RJ, et al. IL-33 and soluble ST2 levels as novel predictors for remission and progression of carotid plaque in early rheumatoid arthritis: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):18–27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.001
39. Shi LJ, Liu C, Li JH, Zhu XY, Li YN, Li JT. Elevated levels of soluble ST2 were associated with rheumatoid arthritis disease activity and ameliorated inflammation in synovial fibroblasts. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(3):316–322. doi: 10.4103/0366-6999.223847

40. Matsuyama Y, Okazaki H, Hoshino M, Onishi S, Kamata Y, Nagatani K, et al. Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor: Possible association with persistent IL-1 β signaling and a poor clinical response. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1397–1401. doi: 10.1007/s00296-011-1854-6
41. Sellam J, Rivière E, Courties A, Rouzairé PO, Tulusso B, Vital EM, et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1):294. doi: 10.1186/s13075-016-1190-z
42. Rivière E, Sellam J, Pascaud J, Ravaud P, Gottenberg JE, Mariette X. Serum IL-33 level is associated with auto-antibodies but not with clinical response to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):122. doi: 10.1186/s13075-018-1628-6

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

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

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

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

Речкина О.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0444-2346>

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

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

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

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

Субклиническая дисфункция левого желудочка и уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ревматоидным артритом

И.Г. Кириллова¹, Ю.Н. Горбунова¹, Т.В. Попкова¹, М.Е. Диатропов¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Кириллова Ирина Геннадьевна, dr.i.kirillova@yandex.ru
Contacts: Irina Kirillova, dr.i.kirillova@yandex.ru

Поступила 30.05.2022
Принята 13.09.2022

Цель исследования – определить частоту дисфункции миокарда с помощью эхокардиографии методом speckle tracking, взаимосвязь снижения глобальной продольной деформации миокарда (ГПДМ) с уровнем N-терминального натрийуретического пептида (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) и клинико-лабораторными проявлениями ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациента с РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.: 79% – женщины; медиана возраста – 53,0 [38,0; 63,0] года; медиана длительности заболевания – 60,0 [36; 180] мес.; медиана оценки по DAS28 (Disease Activity Score 28) – 5,9 [5,2; 6,4] балла. 74% пациентов были позитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, 81% – по IgM ревматоидному фактору. Больные ранее не получали генно-инженерных биологических препаратов и не имели сердечно-сосудистых заболеваний. Метотрексат получали 44%, лефлуноמיד – 35%, сульфасалазин – 9,3%, гидроксихлорохин – 7%, глюкокортикоиды – 67,4%, нестероидные противовоспалительные препараты – 74% больных РА. Группу контроля составили 10 здоровых лиц, не имеющих признаков ревматических заболеваний и сопоставимых по полу и возрасту. Всем пациентам с РА и в группе контроля проведена эхокардиография – тканевая доплерография и оценка методом speckle tracking ГПДМ левого желудочка (ЛЖ); в сыворотке крови определяли уровень NT-proBNP. Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет менее 125 пг/мл.

Результаты. Снижение ГПДМ наблюдалось у 26 (61%) пациентов с РА. При РА по сравнению с группой контроля выявлено снижение ГПДМ, максимальной скорости раннего диастолического потока (Е) ЛЖ, пиковой скорости раннего диастолического движения медиальной части митрального кольца (Е') ЛЖ, отношения Е/максимальная скорость потока предсердной систолы (А) ЛЖ, увеличения частоты диастолической дисфункции ЛЖ, выявлявшейся у 13 (31%) больных и ни в одном случае в контроле. У пациентов с РА наблюдался статистически значимо более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с контрольной группой (медиана – 114,8 [45,1; 277,5] и 52 [40,5; 69,1] пг/мл соответственно). Снижение ГПДМ коррелировало с оценкой по DAS28 ($r=0,9$), числом болезненных суставов ($r=0,6$), рентгенологической стадией ($r=0,6$), наличием системных проявлений ($r=0,5$), возрастом ($r=-0,9$), Е ЛЖ ($r=-0,5$; $p<0,05$ во всех случаях). Уровень NT-proBNP коррелировал с отношением Е/А ЛЖ ($r=-0,4$) и А ($r=0,5$; $p<0,05$ во всех случаях).

Выводы. У больных РА с высокой частотой обнаружено снижение ГПДМ ЛЖ, ассоциированное с высокой активностью воспалительного процесса. Эхокардиография с помощью метода speckle tracking позволяет выявить дисфункцию миокарда у больных РА на более ранних стадиях, чем тканевая доплерография. Использование ультразвуковой методики оценки деформации миокарда и определение уровня NT-proBNP позволяет диагностировать доклинические нарушения систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ, что может способствовать раннему началу терапии и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, speckle tracking, NT-proBNP, хроническая сердечная недостаточность
Для цитирования: Кириллова ИГ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Диатропов МЕ, Насонов ЕЛ. Субклиническая дисфункция левого желудочка и уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):560–565.

SUBCLINICAL LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AND N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Irina G. Kirillova¹, Yulia N. Gorbunova¹, Tatiana V. Popkova¹, Mikhail E. Diatroptov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Aim – to determine the frequency of myocardial dysfunction using echocardiography with speckle tracking (STE) method, the relationship between a low global longitudinal strain (GLS) with the level of NT-proBNP, clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis.

Material and methods. The study included 43 patients with RA (ACR/EULAR criteria, 2010): 79% women, age – 53.0 [38.0; 63.0] years, disease duration – 60.0 [36; 180] months; DAS28 – 5.9 [5.2; 6.4], positive for ACCP (74%), RF IgM (81%), without prior biological therapy and CVD. Methotrexate was received by 44%, leflunomide – 35%, sulfasalazine – 9.3%, hydroxychloroquine – 7%, glucocorticoids – 67.4%, non-steroidal anti-inflammatory drugs – 74% of patients with RA. All RA patients underwent echocardiography – tissue Doppler and STE. The level of NT-proBNP was determined in the blood serum. The normal range for NT-proBNP was less than 125 pg/ml.

Results. Low GLS was observed in 26 (61%) patients with RA. RA patients had a decrease GLS, E LV, E'/LV compared with the control group. Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) was higher in RA patients (13 (31%) vs 0%). Patients with RA had significantly higher levels of NT-proBNP (114.8 [45.1; 277.5] and 52 [40.5; 69.1] pg/ml) compared with the control group. There were correlations between a low GLS and DAS28 ($r=0,9$), the number of painful joints ($r=0,6$), radiological stage ($r=0,6$) and the presence of systemic manifestations ($r=0,5$), age ($r=-0,9$), E LV velocity ($r=-0,5$) ($p<0,05$ in all cases). There were correlations between the level of NT-proBNP and the E/A LV ratio ($r=-0,4$), A LV velocity ($r=0,5$) ($p<0,05$ in all cases).

Conclusions. In RA patients with a high frequency the low GLS LV was detected, which is associated with a high activity of the inflammatory process. STE helps to detect myocardial dysfunction in patients with RA at earlier stages than tissue Doppler. The use of STE, the determination of the level of NT-proBNP make it possible to diagnosing preclinical disorders of systolic and diastolic functions of the LV, which can contribute to the early initiation of therapy and improve the prognosis in this category of patients.

Key words: rheumatoid arthritis, speckle tracking, biomarkers, NT-proBNP, chronic heart failure

For citation: Kirillova IG, Gorbunova YuN, Popkova TV, Diatropov ME, Nasonov EL. Subclinical left ventricular dysfunction and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(5):560–565 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-560-565

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности у больных РА на 50% выше, чем в общей популяции [2, 3].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из причин высокой смертности при РА [4]. Риск развития ХСН у больных РА повышен в 1,7 раза по сравнению с общей популяцией, что обусловлено высокой распространенностью традиционных факторов риска (ТФР) ССО, увеличением концентрации провоспалительных маркеров в крови, включая интерлейкин (ИЛ) 6, С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), а также сосудистым воспалением, характерным для РА [5–7].

В патогенезе ХСН при РА важную роль играет воспаление [6, 7]. Традиционно ХСН и ее тяжесть связывают с нарушением систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), которую оценивают по величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ [8]. Однако у больных РА чаще выявляется ХСН с сохранной ФВ (СН-СФВ) ЛЖ [5, 9]. В последние годы ее изучению уделяют особое внимание, что обусловлено широкой распространенностью СН-СФВ ЛЖ среди больных ХСН (43–54% всех случаев ХСН) и трудностями ее диагностики с помощью эхокардиографии (ЭХО-КГ) [5–7, 10].

Одним из новых инструментальных методов диагностики ХСН, особенно с сохранной или пограничной ФВ ЛЖ, является высокочувствительная ультразвуковая методика оценки деформации миокарда (УМОДМ), с появлением которой стало возможным более детальное изучение регионарной систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ, что позволяет по-новому оценивать физиологию и патологию сокращения и расслабления миокарда [11, 12].

Еще одним перспективным методом диагностики ХСН считают определение в крови концентрации лабораторных маркеров. Классическим биомаркером ХСН является N-терминальный натрийуретический пептид (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide), содержание которого в крови тесно коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда ЛЖ [13–15]. Была отмечена его высокая прогностическая значимость в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при РА и в общей популяции [8, 15, 16]. Согласно литературным данным, уровень NT-proBNP тесно связан с уровнем провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и ФНО- α , которые играют важную роль в патогенезе РА [7].

Применение ЭХО-КГ с УМОДМ (speckle tracking) и определение концентрации NT-proBNP в крови позволяют на ранней стадии выявить систолическую дисфункцию ЛЖ. В этой связи разработка, изучение и внедрение

в клиническую практику новых инструментальных и лабораторных методов диагностики СН-СФВ ЛЖ представляются весьма актуальными.

Цель исследования — определить частоту дисфункции миокарда с помощью эхокардиографии методом speckle tracking, взаимосвязь снижения глобальной продольной деформации миокарда с уровнем NT-proBNP и клинико-лабораторными проявлениями ревматоидного артрита.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 43 пациента с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Клиническое обследование больных РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (2020). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Группу контроля составили 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту и не имеющих признаков ревматических заболеваний.

Общая характеристика пациентов с РА представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом ($n=43$)

| Показатели | Значения |
|--|--|
| Возраст (годы), медиана [25-й; 75-й процентиля] | 53,0 [38,0; 63,0] |
| Пол: женщины/мужчины, n (%) | 34 (79) / 9 (21) |
| Длительность заболевания (мес.), медиана [25-й; 75-й процентиля] | 60,0 [36; 180] |
| Стадия: ранняя / развернутая / поздняя, n (%) | 3 (7) / 7 (16,3) / 33 (76,7) |
| DAS28 (баллы), медиана [25-й; 75-й процентиля] | 5,9 [5,2; 6,4] |
| Активность по DAS28, n (%): | |
| умеренная (3,2–5,1) | 6 (14) |
| высокая (>5,1) | 37 (86) |
| Внесуставные проявления, n (%) | 22 (51,2) |
| Рентгенологическая стадия: I / II / III / IV, n (%) | 0 (0) / 22 (51,2) / 14 (32,5) / 7 (16,3) |
| Функциональный класс: I / II / III / IV, n (%) | 0 (0) / 30 (69,8) / 13 (30,2) / 0 (0) |
| РФ-позитивность, n (%) | 35 (81,4) |

Продолжение таблицы 1.

| Показатели | Значения |
|--|-----------------|
| АЦЦП-позитивность, л (%) | 32 (74,4) |
| HAQ (баллы), медиана [25-й; 75-й перцентили] | 1,5 [1,0; 1,75] |
| Неэффективность двух и более БПВП, % | 58 |
| Прием ГК, % | 67,4 |
| Прием НПВП, % | 74 |

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; HAQ – Health Assessment Questionnaire; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Большинство пациентов (79%) были женского пола; медиана возраста составила 53 [38; 63] года (49% пациентов старше 55 лет), медиана длительности РА – 60 [36; 180] мес. Ранняя стадия РА наблюдалась у 3 (7%) пациентов, развернутая – у 7 (16,3%), поздняя – у 33 (76,7%). Преобладали больные с высокой активностью РА (86%), медиана DAS28 (Disease Activity Score 28) составила 5,9 [5,2; 6,4] балла.

Внесуставные проявления на момент обследования имели около половины (51,2%) больных. Спектр внесуставных проявлений был следующим: ревматоидные узелки (РУ) выявлены у 54,5%, синдром Шегрена – у 27,3%, нейропатия – у 9,1%, интерстициальное заболевание легких – у 9,1% пациентов.

Большинство больных были позитивны по IgM ревматоидному фактору (81,4%) и по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (74,4%). Рентгенологическую стадию II имели 51,2%, II функциональный класс – 69,8% больных РА.

На момент включения в исследование 44% больных получали метотрексат (медиана дозы – 15 [15; 20] мг/нед.), 35% – лефлуномид (20 мг/сут.), 9,3% – сульфасалазин (2000 мг/сут.), 7% – гидроксихлорохин (200 мг/сут.), 67,4% – глюкокортикоиды (медиана дозы – 5 [4; 8] мг/сут.), 74% – нестероидные противовоспалительные препараты. У 58% пациентов с РА в анамнезе наблюдалась недостаточная эффективность двух и более базисных противовоспалительных препаратов. Гиполипидемическую терапию статинами получали 5, гипотензивную терапию – 16 больных РА.

Все пациенты осмотрены кардиологом. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), проводили оценку ТФР ССЗ [17].

При этом артериальная гипертония выявлена у 16 (37%) больных РА, дислипидемия – у 9 (21%), ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) – у 2 (4,6%), гипергликемия натощак (более 6,1 ммоль/л) – у 6 (14%), сахарный диабет 2-го типа – у 3 (7%). Пациенты с РА и лица контрольной группы не имели ССЗ.

ЭХО-КГ с тканевой доплерографией (ТДГ) выполняли согласно рекомендациям Американского общества по ЭХО-КГ [18, 19]. Исследования проводили в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате «Vivid S70» (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ). Расчет объемов ЛЖ проводили по методу дисков (модифицированный метод Simpson). Расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ проводили по формуле R.V. Devereux. Индекс ММ ЛЖ

(ИММ ЛЖ) рассчитывали как отношение ММ ЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимали увеличение ИММ ЛЖ > 115 г/м² у мужчин и ИММ ЛЖ > 95 г/м² у женщин [20].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям РКО и Общества специалистов по сердечной недостаточности [8]. При этом вычисляли максимальную скорость раннего диастолического потока (Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (А), соотношение Е/А. С помощью ТДГ оценивали пиковую скорость раннего диастолического движения медиальной части митрального кольца (Е'). Рассчитывали комбинированный показатель Е/Е'. Этот параметр – наиболее чувствительный маркер давления наполнения ЛЖ (норма Е/Е' ≤ 8 м/с).

Глобальную продольную деформацию миокарда (ГПДМ) оценивали в 2D-режиме. Анализ параметров осуществляли с помощью программы Wall Motion Tracing.

Всем пациентам с РА в сыворотке крови измеряли концентрацию NT-proBNP методом хемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет менее 125 пг/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 14.0 (IBM, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала – Ме [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Снижение ГПДМ наблюдалось у 26 (61%) пациентов с РА. У больных РА выявлено снижение ГПДМ, Е ЛЖ, Е' ЛЖ, Е/А ЛЖ и увеличение частоты диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ по сравнению с группой контроля. ФВ ЛЖ, объем ЛЖ, ИММ ЛЖ у больных РА и в группе контроля существенно не различались (табл. 2).

Таблица 2. Эхокардиографические показатели и уровень NT-proBNP у больных ревматоидным артритом и в группе контроля, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатели | РА (n=43) | Контроль (n=10) |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ГПДМ, % | -16,5 [-18,9; -13,6]* | -21,58 [-22,1; -20,4] |
| ФВ ЛЖ, % | 61,7 [58,4; 69,2] | 66,5 [62,7; 70,4] |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 70,1 [60,2; 102,4] | 68,8 [52,9; 99,8] |
| КДО ЛЖ, см ³ | 77,4 [73,4; 85,9] | 94,9 [70,5; 97,0] |
| Е ЛЖ, м/с | 0,77 [0,62; 0,94]* | 1,25 [1,03; 1,51] |
| А ЛЖ, м/с | 0,74 [0,68; 0,88]* | 0,57 [0,50; 0,67] |
| Е/А ЛЖ, м/с | 0,88 [0,83; 0,99]* | 1,43 [1,29; 1,69] |
| Е', м/с | 0,09 [0,07; 0,12]* | 0,14 [0,12; 0,17] |
| Е/Е' | 7,8 [5,2; 10,7]* | 5,92 [4,95; 7,42] |
| NT-proBNP, пг/мл | 114,8 [45,1; 277,5]* | 52 [40,5; 69,1] |

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ГПДМ – глобальная продольная деформация миокарда; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ИММ – индекс массы миокарда; КДО – конечно-диастолический объем; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е/А – отношение максимальной

скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы; E' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; E/E' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана); * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

У пациентов с РА наблюдался более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с контрольной группой. Его медиана составляла соответственно 114,8 [45,1; 277,5] и 52 [40,5; 69,1] пг/мл ($p < 0,05$).

В зависимости от изменений ГПДМ больные РА разделены на две группы: в первую ($n=26$) вошли пациенты с низкой, во вторую ($n=17$) – с сохранной ГПДМ. Медиана ГПДМ в первой группе составила $-15,1 [-16,4; -14,0]$ %; во второй – $-20,1 [-20,9; -18,5]$ % ($p < 0,05$). Различий по другим параметрам ЭХО-КГ и уровню NT-proBNP между группами не отмечено (табл. 3).

Таблица 3. Эхокардиографические показатели и уровень NT-pro-BNP в зависимости от изменений глобальной продольной деформации миокарда у больных ревматоидным артритом, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатели | Сниженная ГПДМ ($n=26$) | Сохранная ГПДМ ($n=17$) |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| ФВ ЛЖ, % | 67 [64; 70] | 64 [62; 70] |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 81,5 [69,7; 98,5] | 76,5 [64,9; 102,2] |
| КДО ЛЖ, см ³ | 49,7 [40,3; 57,4] | 47,8 [43,5; 57,2] |
| Е ЛЖ, м/с | 0,8 [0,65; 0,95] | 0,72 [0,61; 0,92] |
| А ЛЖ, м/с | 0,79 [0,6; 0,8] | 0,68 [0,58; 0,75] |
| Е/А ЛЖ, м/с | 1,15 [0,76; 5,5] | 0,88 [0,77; 1,46] |
| E' , м/с | 0,09 [0,08; 0,12] | 0,09 [0,08; 0,12] |
| E/E' | 8,75 [7,5; 10,5] | 7,07 [6,5; 9,62] |
| NT-proBNP, пг/мл | 105 [42; 260] | 94 [35,5; 378,8] |

Примечание: ГПДМ – глобальная продольная деформация миокарда; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ИММ – индекс массы миокарда; КДО – конечно-диастолический объем; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы; E' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; E/E' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана); NT-proBNP – N-терминальный натрийуретический пептид (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Снижение ГПДМ коррелировало с оценкой по DAS28 ($r=0,9$), числом болезненных суставов ($r=0,6$), рентгенологической стадией ($r=0,6$), наличием системных проявлений ($r=0,5$), возрастом ($r=-0,9$), Е ЛЖ ($r=-0,5$). Концентрация NT-proBNP коррелировала с отношением Е/А ($r=-0,4$) и А ($r=0,5$; $p < 0,05$ во всех случаях).

Связи ГПДМ с ТФР ССЗ и длительностью болезни не выявлено.

Обсуждение

У больных РА отмечается повышение кардиоваскулярного риска, обусловленное, в частности, увеличением частоты развития ХСН, преимущественно с сохранной ФВ ЛЖ [1, 5, 9, 21].

В таких случаях использование стандартной ЭХО-КГ не позволяет в полной мере выявить степень поражения функции миокарда [9, 22].

В настоящем исследовании не было выявлено различий ФВ ЛЖ у больных РА и в группе контроля; в то же время при РА наблюдалось увеличение частоты ДД ЛЖ, что согласуется с результатами других авторов [7, 23, 24].

Отмечавшаяся при РА ДД ЛЖ проявлялась нарушением соотношения Е/А, удлинением времени изоволюмического расслабления и увеличением скорости кровотока в поздней диастоле [24].

У всех больных РА с ДД ЛЖ наблюдалось снижение ГПДМ, которое встречалось в 2 раза чаще, чем ДД ЛЖ (соответственно в 61 и 31% случаев). Полученные данные совпадают с результатами наблюдений других исследователей, которые показали, что при обследовании с помощью метода speckle tracking пациентов, не имеющих клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, наблюдается нарушение продольной деформации ЛЖ, связанное с характерным для РА хроническим воспалением [5, 25, 26].

Данный факт можно объяснить тем, что ТДГ определяет только движение базальных отделов миокарда, тогда как speckle tracking позволяет оценить ГПДМ всех стенок миокарда и выявить миокардиальную дисфункцию раньше, чем ТДГ.

Снижение ГПДМ у наших больных коррелировало с оценкой по DAS28, рентгенологической стадией, числом болезненных суставов и внесуставными проявлениями. Все пациенты с РА имели умеренную или высокую активность заболевания, что согласуется с результатами наблюдений М. Naseem и соавт. [27]. Они обнаружили корреляционную связь нарушения систолической функции с показателями активности РА. Снижение ГПДМ наблюдалось при высокой активности РА и было нехарактерно для пациентов, находящихся в ремиссии, и для группы контроля ($p < 0,001$).

На основании полученных данных можно предположить, что при РА воспаление индуцирует изменения миокарда и при недостаточно эффективной терапии может приводить к развитию ХСН. Для оценки отдаленных клинических последствий такого влияния необходимы проспективные исследования с большим количеством пациентов и длительным наблюдением.

В ряде исследований [25, 26, 28–30] было показано увеличение концентрации NT-proBNP у больных РА по сравнению с контрольной группой, что совпадает с нашими результатами.

В нашей работе уровень NT-proBNP коррелировал с показателями ЭХО-КГ, отражающими диастолическую функцию левого желудочка, – Е/А ЛЖ, пиком А, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [9, 32].

Напротив, О. Venacka и соавт. [22] при проведении УМОДМ выявили корреляцию значения NT-proBNP с доклинической систолической дисфункцией миокарда, но связь с ДДЛЖ и ФВ ЛЖ не отмечалась.

Таким образом, у больных РА с высокой частотой обнаружено снижение ГПДМ ЛЖ, которая ассоциирована с высокой активностью воспалительного процесса.

ЭХО-КГ с помощью метода speckle tracking дает возможность выявить дисфункцию миокарда у больных РА на более ранних стадиях, чем ТДГ.

Использование УМОДМ и определение уровня NT-проBNP позволяют диагностировать доклинические нарушения систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ, что может способствовать раннему назначению терапии и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения поисковой темы «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонализированная терапия», фрагмент

«Технология повышения эффективности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом» (АААА-А20-120040190015-5). 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds.). Rheumatology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
2. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmnan M, Esdaille JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
3. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481–494. doi: 10.1002/art.1780370408
4. Новикова ДС, Кириллова ИГ, Удачкина ЕВ, Попкова ТВ. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(5):703–710. [Novikova DS, Kirillova IG, Udachkina HV, Popkova TV. Chronic heart failure in rheumatoid arthritis patients (part I): Prevalence, etiology and pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):703–710 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710
5. Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial dysfunction and heart failure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2022;74(2):184–199. doi: 10.1002/art.41979
6. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1324–1340. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
7. Li H, Chen C, Wang DW. Inflammatory cytokines, immune cells, and organ interactions in heart failure. *Front Physiol.* 2021;12:1–13. doi: 10.3389/fphys.2021.695047
8. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
9. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2029–2037. doi: 10.3899/jrheum.141647
10. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Маркелова ЕИ, Корсакова ЮО и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):16–23. [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Gorbunova YN, Markelova EI, Korsakova YO, et al. Left and right ventricular diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before prescribing disease-modifying antirheumatic therapy. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):16–23 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587516-23
11. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carej S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351–369. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.015
12. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):183–193. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003
13. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009;120(22):2177–2187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866
14. Provan S, Angel K, Semb AG, Atar D, Kvien TK. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1946–1950. doi: 10.1136/ard.2009.127704
15. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w
16. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1281–1295. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069
17. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;6:7–122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;6:7–122 (In Russ.)].
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
19. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
20. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613–618. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613
21. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Удачкина ЕВ, Маркелова ЕИ, Горбунова ЮН и др. Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии. *Альманах клинической медицины.* 2019;47:2–10. [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Udachkina HV, Markelova EI, Gorbunova YN, et al.

- The course of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis on the anti-rheumatic therapy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47:2–10 (In Russ)]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-056
22. Benacka O, Benacka J, Blazicek P, Belansky M, Payer J, Killinger Z, et al. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(1):28–33. doi: 10.4149/BLL_2017_006
 23. Atzeni F, Gianturco L, Boccassini L, Sarzi-Puttini P, Bonitta G, Turiel M. Noninvasive imaging methods for evaluating cardiovascular involvement in patients with rheumatoid arthritis before and after anti-TNF drug treatment. *Future Sci OA*. 2019;5(6):FSO396. doi: 10.2144/fsoa-2018-0108
 24. Giles J, Fernandes V, Lima JA, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: Epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):195–207. doi: 10.1186/ar1814
 25. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd, Roger VL, Karon BL, Borgeson D, et al. Use of B-type natriuretic peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(5):729–734. doi: 10.1002/acr.20425
 26. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Александрова ЕН, Новиков АА, Горбунова ЮН и др. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):19–26. [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Aleksandrova EN, Novikov AA, Gorbunova YN, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before the administration of disease-modifying antirheumatic drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(5):19–26 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688519-26
 27. Naseem M, Samir S, Ibrahim IK, Khedr L, Shahba AAE. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. *J Saudi Heart Assoc*. 2019;31(1):41–49. doi: 10.1016/j.jsha.2018.10.001
 28. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Dieudé P, Borderie D, Lefevre G, et al. Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors. *J Rheumatol*. 2014;41(2):248–255. doi: 10.3899/jrheum.130713
 29. Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Kitamura N, et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(5):364–370. doi: 10.1080/03009742.2017.1418424
 30. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Черкасова МВ, Новикова ДС. Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP) у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):517–522. [Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Cherkasova MV, Novikova DS. Time course of changes in the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with rheumatoid arthritis during therapy with an interleukin-6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):517–522 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-517-522
 31. Rimmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, Dal Canto E, Handoko ML, Henkens MTHM, et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction — A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):290. doi: 10.1186/s12916-020-01764-x
 32. Giannoni A, Tani C, Clerico A, Passino C, Tavoni A, d’Ascanio A, et al. When the heart is burning: Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early marker of cardiac involvement in active autoimmune rheumatic disease. *Int J Cardiol*. 2011;148(2):161–167. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.10.048

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

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

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

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/1995-4484-2020-123-132>

Нутритивный статус у больных ревматоидным артритом: есть ли связь с саркопеническим фенотипом состава тела?

О.В. Добровольская, Н.В. Демин, 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: Торопцова Наталья Владимировна, torop@irramn.ru
Contacts: Natalia Toroptsova, torop@irramn.ru

Поступила 30.05.2022
Принята 13.09.2022

Цель исследования – оценить нутритивный статус и его связь с саркопеническим фенотипом состава тела у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В одномоментное исследование включена 91 женщина в возрасте от 40 до 75 лет с достоверным РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и длительностью заболевания не менее 1 года. Проведено анкетирование, лабораторное и денситометрическое обследование. Нутритивный статус оценивали с помощью опросника MNA (Mini Nutritional Assessment).

Результаты. Вероятная мальнутриция и мальнутриция по опроснику MNA выявлены у 44,0% больных РА. Эти пациенты отличались от лиц с нормальным нутритивным статусом более высоким риском остеопоротических переломов шейки бедра ($p=0,035$), меньшей аппендикулярной мышечной массой ($p=0,048$) и более низкой оценкой состояния здоровья ($p=0,012$). В зависимости от наличия саркопенического фенотипа женщины статистически значимо различались по нутритивному статусу по MNA, суточному потреблению кальция с пищей, окружности плеча, голени, талии и бедер. Многофакторный регрессионный анализ показал, что саркопенический фенотип ассоциировался со счетом менее 24 по MNA (отношение шансов (ОШ) – 6,14; $p=0,036$), суточным потреблением кальция с пищей менее 500 мг (ОШ=9,55; $p=0,007$) и окружностью плеча недоминантной руки менее 25 см (ОШ=9,32; $p=0,015$).

Заключение. Недостаточность питания встречалась почти у половины пациентов с РА. Сниженный нутритивный статус по опроснику MNA, низкое потребление кальция с продуктами питания и окружность плеча недоминантной руки менее 25 см повышали риск наличия саркопенического фенотипа у женщин с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, саркопения, состав тела, статус питания, потребление кальция

Для цитирования: Добровольская ОВ, Демин НВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Нутритивный статус у больных ревматоидным артритом: есть ли связь с саркопеническим фенотипом состава тела? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):566–572.

NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: IS THERE AN ASSOCIATION WITH THE SARCOPENIC PHENOTYPE OF BODY COMPOSITION?

Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova, Alexey Yu. Feklistov

Aim – to evaluate the nutritional status and its relationship with the sarcopenic phenotype of body composition in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 91 women aged 40 to 75 years with RA according to ACR/EULAR criteria (2010) and a disease duration of at least 1 year. A questionnaire, laboratory and densitometric examination were conducted. Nutritional status was assessed using a MNA (Mini Nutritional Assessment) questionnaire.

Results. Malnutrition and at risk of malnutrition according to the MNA were detected in 44.0% of patients with RA. These patients differed from those with normal nutritional status with a higher risk of osteoporotic hip fractures according to FRAX ($p=0.035$), lower appendicular muscle mass (AMM) ($p=0.048$) and lower self-assessment of health status ($p=0.012$). Patients significantly differed in nutritional status according to MNA, daily intake of calcium with food, circumferences of the mid-upper arm, calf, waist and hips, depending on the presence of sarcopenic phenotype. Multivariate regression analysis showed that the sarcopenic phenotype was associated with a nutritional status according to MNA less than 24 points (odds ratio (OR) – 6.14; $p=0.036$), daily calcium intake less than 500 mg (OR=9.55; $p=0.007$) and mid-upper arm circumference less than 25 cm (OR=9.32; $p=0.015$).

Conclusion. Malnutrition was found in almost half of the patients with RA. It was revealed that a low nutritional status according to the MNA, low calcium intake and mid-upper arm circumference less than 25 cm increased the risk of having a sarcopenic phenotype in women with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, sarcopenia, body composition, nutritional status, calcium intake

For citation: Dobrovolskaya OV, Demin NV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Нутритивный статус у больных ревматоидным артритом: есть ли связь с саркопеническим фенотипом состава тела? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):566–572 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-566-572

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее частых аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваний. Помимо типичных суставных поражений, у больных РА часто развиваются системные

проявления заболевания, сопровождающиеся потерей аппетита, снижением массы тела, общей слабостью, усталостью и нарушениями сна. Кроме того, пациенты нередко предъявляют жалобы, характерные

для поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое может иметь и ятрогенный характер. Терапия глюкокортикоидами (ГК) и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) может приводить к язвенным изменениям ЖКТ, нарушению всасывания и переваривания пищи, а также ухудшать белковый и энергетический обмен в организме и вызывать изменения в составе тела [1, 2]. На ранней стадии для пациентов с РА характерно сочетание недостаточного питания с умеренным ожирением, которое при прогрессировании заболевания и недостаточном контроле его активности может смениться заметным уменьшением индекса массы тела (ИМТ), что в сочетании с гипотрофическим состоянием является предиктором плохого прогноза [3]. В настоящее время можно встретить публикации об исследованиях, посвященных оценке состояния питания у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, респираторными расстройствами, эндокринной патологией [4–6], но работ о связи нутритивного статуса с ревматическими болезнями, в частности с РА, недостаточно. В то же время необходимо понять, есть ли связь различных нарушений питания с саркопеническим фенотипом (СФ) состава тела у пациентов с РА, или потеря мышечной массы связана с другими причинами, например с такими, как воспалительная активность заболевания или терапия ГК.

Цель исследования – оценить нутритивный статус и его связь с саркопеническим фенотипом состава тела у женщин с ревматоидным артритом.

Материал и методы

В одномоментное исследование включена 91 женщина в возрасте от 40 до 75 лет с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и длительностью заболевания не менее 1 года. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критерии не-включения: асептические некрозы костей, участвующих в образовании крупных суставов конечностей; эндопротезы тазобедренных, коленных и плечевых суставов; тяжелая органная недостаточность; нарушения психического здоровья и когнитивных функций.

Проводились анкетирование, антропометрия, лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, определение С-реактивного белка (СРБ) и витамина D, 25(ОН)D).

Композиционный состав тела и минеральную плотность кости (МПК) оценивали методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual X-ray absorptiometry) на аппарате Lunar (GE, США). Рассчитывались аппендикулярная мышечная масса (АММ) и аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), представляющие собой сумму тощей (безжировой) мышечной массы верхних и нижних конечностей и ее отношение к квадрату роста пациента соответственно. Величины АММ < 15 кг и АМИ < 5,5 кг/м² считались пороговыми значениями низкой мышечной массы. Аналогично рассчитывали аппендикулярную жировую массу

(АЖМ) и аппендикулярный жировой индекс (АЖИ). Кроме того, оценивали общую жировую массу (ОЖМ, %); при ОЖМ ≥ 35% диагностировалось ожирение. МПК определяли в стандартных областях измерения: поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ).

Статус питания оценивался с использованием русскоязычной версии опросника Mini Nutritional Assessment (MNA®), доступной для скачивания на открытом интернет-ресурсе www.mna-elderly.com. Анкета включает 18 вопросов, ответы на которые оцениваются в баллах. Сумма баллов от 24 до 30 соответствует нормальному состоянию питания; от 17 до 23,5 баллов – вероятной мальнутриции; менее 17 баллов – мальнутриции.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica for Windows 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные проанализированы по критерию Шапиро – Уилка: большинство оцениваемых показателей не соответствовали закону нормального распределения и представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения результатов использовали U-тест Манна – Уитни и критерий χ^2 . Проводились корреляционный анализ по Спирмену, линейный регрессионный анализ (представлены значимые коэффициенты регрессии β^*) и 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

Большинство (84,6%) обследованных женщин находились в постменопаузальном периоде, у 13,0% из них менопауза была преждевременной или ранней. У 57 (62,6%) женщин отмечена избыточная масса тела или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²), а лиц с ИМТ < 18 кг/м² в выборке не оказалось. Медиана длительности РА составила 9 лет (от 1 до 38 лет). ГК принимали 59,3% обследованных лиц, а 36,3% пациенток получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Параметры | Значения (n=91) |
|--|-------------------|
| Возраст (лет), Me [Q25; Q75] | 60,0 [51,0; 67,0] |
| ИМТ (кг/м ²), Me [Q25; Q75] | 26,5 [22,9; 29,7] |
| Женщин в постменопаузе, n (%) | 77 (84,6) |
| Возраст наступления менопаузы (лет), Me [Q25; Q75] | 50,0 [46,0; 52,0] |
| Длительность постменопаузы (лет), Me [Q25; Q75] | 12,0 [6,0; 19,0] |
| Длительность РА (лет), Me [Q25; Q75] | 9,0 [6,0; 20,0] |
| СОЭ (мм/ч), Me [Q25; Q75] | 22,0 [13,0; 38,0] |
| С-реактивный белок (мг/л), Me [Q25; Q75] | 7,5 [1,4; 21,1] |
| DAS28, Me [Q25; Q75] | 5,12 [4,40; 5,80] |
| Прием ГК >3 месяцев, n (%) | 54 (59,3) |
| Длительность приема ГК (лет), Me [Q25; Q75] | 5,0 [2,0; 10,0] |

Продолжение таблицы 1.

| Параметры | Значения (n=91) |
|---|----------------------|
| Доза ГК за год, предшествовавший опросу, в пересчете на преднизолон (мг), Ме [Q25; Q75] | 5,0 [1,3; 10,0] |
| Лечение БПВП, n (%) | 66 (72,5) |
| Лечение ГИБП, n (%) | 33 (36,3) |
| Переломы в анамнезе, n (%) | 24 (26,4) |
| Суточное потребление кальция с пищей (мг), Ме [Q25; Q75] | 585,7 [475,0; 833,6] |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные противовоспалительные препараты.

У 51 (56,0%) женщины общий счет по опроснику MNA соответствовал нормальному состоянию питания, у 39 (42,9%) – вероятной мальнутриции, а у 1 (1,1%) пациентки выявлена мальнутриция (рис. 1).

Проведено сравнение по клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным данным в зависимости от состояния питания: нормальный и сниженный (вероятная мальнутриция + мальнутриция по MNA) нутритивный статус. Эти группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, доле женщин в постменопаузе и ее длительности (табл. 2).

Группы не различались по результатам антропометрических измерений, лабораторным данным и МПК. При этом 10-летняя вероятность остеопоротических переломов бедра по FRAX была больше

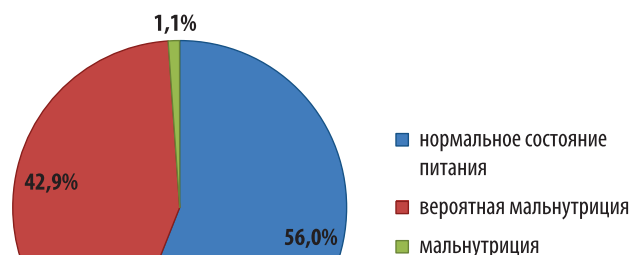


Рис. 1. Статус питания у женщин с ревматоидным артритом

у женщин с вероятной мальнутрицией как без учета МПК, так и с включением в расчет результатов МПК_{ШБ} ($p=0,035$ и $p=0,044$ соответственно). Также у этих пациенток АММ была значимо меньше, чем у лиц с нормальным нутритивным статусом. Кроме того, женщины с недостаточностью питания имели более низкую оценку общего состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p=0,012$) (табл. 2).

При корреляционном анализе обнаружены прямые связи состояния питания по MNA с ИМТ ($r=0,28$; $p=0,007$), общей мышечной массой ($r=0,28$; $p=0,008$), АММ ($r=0,32$; $p=0,002$) и АМИ ($r=0,28$; $p=0,009$). Не выявлено связи с ОЖМ, АЖМ и АЖИ, а также с окружностью конечностей, талии и бедер ($p>0,05$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика женщин с ревматоидным артритом в зависимости от нутритивного статуса по MNA

| Параметры | Сниженный нутритивный статус (n=40) | Нормальный нутритивный статус (n=51) | p |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Возраст (лет), Ме [Q25; Q75] | 64,0 [52,5; 69,0] | 59,0 [51,0; 64,0] | >0,05 |
| ИМТ (кг/м ²), Ме [Q25; Q75] | 26,1 [22,9; 29,0] | 26,6 [23,4; 31,3] | >0,05 |
| Женщин в постменопаузе, n (%) | 33 (82,5) | 44 (86,3) | >0,05 |
| Возраст наступления менопаузы (лет), Ме [Q25; Q75] | 49,5 [45,0; 51,0] | 50,0 [48,0; 52,0] | >0,05 |
| Длительность постменопаузы (лет), Ме [Q25; Q75] | 14,0 [9,0; 21,0] | 11,0 [4,0; 18,0] | >0,05 |
| Длительность РА (лет), Ме [Q25; Q75] | 11,0 [7,0; 25,0] | 9,0 [6,5; 15,0] | >0,05 |
| СОЭ (мм/ч), Ме [Q25; Q75] | 25,0 [18,0; 42,0] | 18,5 [11,0; 35,0] | >0,05 |
| СРБ (мг/л), Ме [Q25; Q75] | 7,3 [1,3; 22,2] | 6,7 [1,4; 15,9] | >0,05 |
| 25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q25; Q75] | 24,5 [15,3; 30,7] | 26,5 [20,3; 33,0] | >0,05 |
| DAS28, Ме [Q25; Q75] | 5,29 [4,71; 5,80] | 4,91 [4,254 5,70] | >0,05 |
| Общий белок (г/л), Ме [Q25; Q75] | 71,8 [70,2; 76,6] | 72,9 [69,6; 75,1] | >0,05 |
| Альбумин (г/л), Ме [Q25; Q75] | 44,8 [40,3; 47,0] | 44,0 [41,7; 46,6] | >0,05 |
| Сопутствующая патология ЖКТ, n (%): | 24 (60,0) | 31 (60,8) | >0,05 |
| Заболевания пищевода, n (%) | 6 (15,0) | 5 (9,8) | >0,05 |
| Хронический гастрит, n (%) | 21 (52,5) | 32 (62,7) | >0,05 |
| Язвенная болезнь, n (%) | 9 (22,5) | 4 (7,8) | 0,047 |
| Желчекаменная болезнь, n (%) | 6 (15,5) | 6 (11,8) | >0,05 |
| Костный минеральный компонент (г), Ме [Q25; Q75] | 1899 [1698; 2185] | 2041 [1784; 2267] | >0,05 |
| МПК _{L1-L4} (г/см ²), Ме [Q25; Q75] | 1,057 [0,882; 1,174] | 1,059 [0,904; 1,196] | >0,05 |
| МПК _{ШБ} (г/см ²), Ме [Q25; Q75] | 0,813 [0,696; 0,879] | 0,841 [0,751; 0,948] | >0,05 |
| МПК _{ПОВ} (г/см ²), Ме [Q25; Q75] | 0,831 [0,753; 0,951] | 0,870 [0,797; 0,991] | >0,05 |

| Параметры | Сниженный нутритивный статус (n=40) | Нормальный нутритивный статус (n=51) | p |
|---|--|---|--------------|
| Риск остеопоротических переломов по FRAX* (%), Me [Q25; Q75]: | | | |
| основных локализаций | 22,0 [14,0; 34,0] | 14,5 [11,0; 26,0] | >0,05 |
| бедра | 4,9 [1,1; 7,5] | 2,2 [1,2; 3,9] | 0,035 |
| Общая мышечная масса (кг), Me [Q25; Q75] | 39,2 [34,3; 41,6] | 39,9 [35,6; 43,9] | >0,05 |
| АММ (кг), Me [Q25; Q75] | 15,9 [14,4; 17,6] | 17,2 [15,3; 19,1] | 0,048 |
| АМИ (кг/м ²), Me [Q25; Q75] | 6,2 [5,7; 7,1] | 6,4 [5,8; 7,3] | >0,05 |
| АЖМ (кг), Me [Q25; Q75] | 12,3 [9,3; 14,9] | 12,0 [10,7; 16,2] | >0,05 |
| АЖИ (кг/м ²), Me [Q25; Q75] | 4,8 [3,5; 5,8] | 5,0 [4,0; 6,2] | >0,05 |
| ОЖМ (%), Me [Q25; Q75] | 39,1 [34,1; 45,1] | 39,9 [35,4; 45,8] | >0,05 |
| Окружность недоминантных конечностей (см), Me [Q25; Q75]: | | | |
| плечо | 28,0 [24,0; 31,5] | 29,0 [27,2; 32,0] | >0,05 |
| голень | 33,5 [31,5; 37,0] | 34,5 [32,5; 36,0] | >0,05 |
| ОТ (см), Me [Q25; Q75] | 83,8 [78,8; 90,5] | 86,0 [79,0; 95,0] | >0,05 |
| ОБ (см), Me [Q25; Q75] | 101,5 [97,0; 108,0] | 101,5 [96,0; 108,0] | >0,05 |
| Отношение ОТ/ОБ, Me [Q25; Q75] | 0,81 [0,77; 0,89] | 0,84 [0,80; 0,89] | >0,05 |
| Индекс EQ-5D, Me [Q25; Q75] | 0,52 [0,12; 0,62] | 0,59 [0,52; 0,69] | >0,05 |
| Общая оценка здоровья по ВАШ (мм), Me [Q25; Q75] | 47 [29; 64] | 60 [47; 78] | 0,012 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28 – Disease Activity Score 28; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; МПК – минеральная плотность костей; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальном отделе бедра; * – приведены результаты определения риска по FRAX без включения МПКШБ; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; АЖМ – аппендикулярная жировая масса; АЖИ – аппендикулярный жировой индекс; ОЖМ – общая жировая масса; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Таблица 3. Нутритивный статус у женщин с ревматоидным артритом в зависимости от наличия саркопенического фенотипа

| Показатели | СФ+ (n=23) | СФ- (n=68) | p |
|--|----------------------|----------------------|------------------|
| Счет по MNA | 23,3 [21,5; 25,0] | 25,0 [22,5; 26,0] | 0,011 |
| Лица с вероятной мальнутрицией, n (%) | 14 (60,9) | 26 (38,2) | >0,05 |
| Потребление молочных продуктов ежедневно, n (%) | 19 (82,6) | 60 (88,2) | >0,05 |
| Потребление 2 и более порций бобовых или яиц в неделю, n (%) | 18 (78,3) | 54 (79,4) | >0,05 |
| Ежедневное потребление мяса, рыбы или птицы, n (%) | 14 (60,9) | 50 (73,5) | >0,05 |
| Потребление овощей и фруктов ≥2 раз в день, n (%) | 15 (65,2) | 51 (75,0) | >0,05 |
| Суточное потребление кальция с пищей (мг), Me [Q25; Q75] | 460,9 [379,3; 668,2] | 623,2 [504,8; 874,7] | 0,005 |
| Сопутствующая патология ЖКТ, n (%) | 8 (34,8) | 23 (33,8) | >0,05 |
| Заболевания пищевода, n (%) | 5 (21,7) | 6 (8,8) | >0,05 |
| Язвенная болезнь, n (%) | 2 (8,7) | 11 (16,2) | >0,05 |
| Желчекаменная болезнь, n (%) | 1 (4,3) | 11 (16,2) | >0,05 |
| Окружность недоминантных конечностей (см), Me [Q25; Q75]: | | | |
| плечо | 25,2 [23,8; 28,0] | 30,0 [28,0; 33,0] | <0,001 |
| голень | 31,8 [30,2; 35,0] | 34,5 [33,0; 38,0] | <0,001 |
| ОТ (см), Me [Q25; Q75] | 80,0 [74,0; 84,0] | 88,0 [82,0; 95,0] | 0,001 |
| ОБ (см), Me [Q25; Q75] | 97,5 [93,5; 101,0] | 104,0 [99,0; 109,5] | 0,001 |
| Отношение ОТ/ОБ, Me [Q25; Q75] | 0,8 [0,8; 0,9] | 0,8 [0,8; 0,9] | >0,05 |
| АЖМ (кг), Me [Q25; Q75] | 11,3 [8,7; 12,8] | 13,2 [11,1; 16,5] | 0,004 |
| АЖИ (кг/м ²), Me [Q25; Q75] | 4,1 [3,3; 5,3] | 5,1 [4,2; 6,4] | 0,005 |
| ОЖМ (%), Me [Q25; Q75] | 40,9 [35,0; 46,5] | 39,3 [34,4; 43,5] | >0,05 |
| Пациенты с ОЖМ>35%, n (%) | 17 (73,9) | 46 (67,6) | >0,05 |
| Общий белок (г/л), Me [Q25; Q75] | 71,5 [70,0; 74,2] | 72,6 [69,7; 76,4] | >0,05 |
| Альбумин (г/л), Me [Q25; Q75] | 42,4 [39,1; 46,1] | 44,2 [41,1; 47,2] | >0,05 |

Примечание: СФ – саркопенический фенотип; MNA – Mini Nutritional Assessment; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; АЖМ – аппендикулярная жировая масса; АЖИ – аппендикулярный жировой индекс; ОЖМ – общая жировая масса.

Однофакторный линейный регрессионный анализ показал корреляцию нутритивного статуса с такими антропометрическими показателями, как ИМТ ($\beta^*=0,51$; $p=0,023$), окружность голени ($\beta^*=0,50$; $p=0,025$), плеча ($\beta^*=0,47$; $p=0,035$) и бедер ($\beta^*=0,66$; $p=0,001$), общей мышечной массой ($\beta^*=0,30$; $p=0,004$), АММ ($\beta^*=0,34$; $p=0,001$) и АМИ ($\beta^*=0,31$; $p=0,003$). Не обнаружено статистически значимой связи состояния питания с минеральным компонентом кости, показателями жировой массы, уровнем витамина D, СРБ, общего белка и альбумина ($p>0,05$).

Проведено сравнение нутритивного статуса пациентов с СФ и лиц с нормальным количеством аппендикулярной мышечной ткани (табл. 3).

У пациенток с СФ нутритивный статус по MNA, суточное потребление кальция с пищей, окружность недоминантных конечностей, талии и бедер, АЖМ и АЖИ были статистически значимо меньше, чем у женщин с нормальным количеством мышечной массы в составе тела. В то же время не выявлено различий между группами по частоте употребления белковой пищи, относительному содержанию ОЖМ и доле лиц с ожирением по денситометрическому критерию (табл. 3).

Для выявления ассоциации СФ с показателями состояния питания проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 4).

В регрессионном анализе была показана независимая взаимосвязь СФ с нутритивным статусом по MNA ($p=0,036$), потреблением кальция с пищевыми продуктами ($p=0,007$) и окружностью плеча недоминантной руки ($p=0,015$) (табл. 4).

Обсуждение

Проблема мальнутриции в русскоязычной научной медицинской литературе чаще обсуждается геронтологами, гастроэнтерологами и онкологами. Вместе с тем недостаточность питания при наличии различных хронических заболеваний обнаруживается значительно

чаще, чем в популяции, как у пожилых людей, так и в более молодых возрастных группах. Так, среди пожилых людей без значимой органной патологии вероятная мальнутриция по опроснику MNA при наличии СФ выявляется всего в 6–10% случаев [7, 8], в то время как у пациентов различных возрастов с хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом 2-го типа и РА ее частота достигала 50, 73, 33 и 43% соответственно [9–12]. В нашей выборке так же, как и в работе польских авторов [12], у 44% пациентов с РА выявлена недостаточность питания. Среди пациентов с мальнутрицией заболевания ЖКТ встречались с той же частотой, что и у больных с нормальным нутритивным статусом. В то же время частота язвенной болезни была больше среди женщин с низким счетом по опроснику MNA. Наши пациенты с недостаточностью питания имели худшие показатели оценки состояния здоровья по ВАШ. Аналогичные данные получены W. Tański и соавт. [12], которые показали, что у пациентов с РА и мальнутрицией было значительно снижено качество жизни по сравнению с лицами с нормальным нутритивным статусом.

Мы оценили взаимосвязь между статусом питания и композиционным составом тела. Нам не удалось выявить различий в содержании костного минерального компонента и МПК во всех областях измерения. В то же время у пациентов с вероятной мальнутрицией 10-летняя вероятность остеопоротических переломов бедра по FRAX была больше, чем у женщин с нормальным нутритивным статусом ($p=0,035$). В некоторых работах отмечались ассоциации между МПК и состоянием питания. Так, В. Dogu и соавт. [13] обнаружили корреляцию между МПК и общим счетом по MNA; кроме того, при наличии остеопороза (ОП) счет по MNA был статистически значимо ниже, чем при отсутствии ОП. В работе японских ученых, оценивших нутритивный статус по MNA у больных РА, доля лиц с мальнутрицией составила 3,7%. Авторы выявили более низкие показатели МПК, оцененной по Т-критерию, у пациентов со сниженным питанием [14].

Таблица 4. Показатели нутритивного статуса, взаимосвязанные с саркопеническим фенотипом у пациентов с ревматоидным артритом (логистический регрессионный анализ)

| Показатели | Регрессионный анализ | | | |
|---|----------------------|------------------|-------------------|--------------|
| | Однофакторный | | Многофакторный | |
| | ОШ (95% ДИ) | <i>p</i> | ОШ (95% ДИ) | <i>p</i> |
| Заболевания пищевода | 1,72 (0,20–1,40) | 0,196 | 3,10 (0,80–11,91) | 0,093 |
| Язвенная болезнь | 1,96 (0,39–10,0) | 0,404 | – | – |
| Желчекаменная болезнь | 4,17 (0,49–33,33) | 0,187 | 1,72 (0,09–33,33) | 0,716 |
| Счет по MNA <24 | 4,05 (1,40–11,72) | 0,009 | 6,14 (1,09–34,64) | 0,036 |
| Не ежедневное потребление молочных продуктов | 1,58 (0,42–5,94) | 0,493 | – | – |
| Потребление менее 2 порций бобовых/яиц в неделю | 1,07 (0,33–4,90) | 0,907 | – | – |
| Не ежедневное потребление мяса/рыбы/птицы | 1,79 (0,65–4,90) | 0,254 | – | – |
| Потребление кальция <500 мг/сут. | 6,10 (2,13–17,46) | <0,001 | 9,55 (1,82–50,23) | 0,007 |
| Общий белок | 0,93 (0,83–1,05) | 0,256 | – | – |
| Альбумин | 0,92 (0,81–1,04) | 0,292 | – | – |
| Креатинин | 0,96 (0,92–1,01) | 0,081 | 0,97 (0,90–1,05) | 0,406 |
| 25(ОН)D | 1,00 (0,98–1,09) | 0,332 | – | – |
| Окружность плеча <25 см | 9,17 (2,74–30,63) | <0,001 | 9,32 (1,50–2,04) | 0,015 |

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; MNA – Mini Nutritional Assessment.

В нашей выборке пациенты с РА не различались по количеству общей и аппендикулярной жировой массы в зависимости от наличия мальнутриции; в то же время среди пациентов со сниженным питанием АММ была статистически значимо меньше. Аналогично в работе А.С. Elkan и соавт. [15] женщины с РА и низким нутритивным статусом имели меньшую АММ, чем лица без мальнутриции.

В проведенном регрессионном анализе нами выявлена взаимосвязь между СФ и недостаточностью питания по опроснику MNA. Мы не обнаружили изначально предполагаемой взаимосвязи между наличием у пациентов СФ и частотой потребления животного или растительного белка. Не выявлено связи между СФ и наличием у больных заболеваний ЖКТ.

В Москве и Московской области среднее потребление кальция среди женщин старше 50 лет колеблется от 554 до 705 мг в день [16]. Среди больных РА молочные продукты потребляли ежедневно 87% анкетированных лиц, а потребление кальция составило в среднем 586 мг/сут. Пациенты с СФ потребляли с пищей статистически значимо меньшее количество кальция, чем остальные больные (в среднем 461 и 623 мг/сут. соответственно). По данным различных источников, выводы о связи потребления кальция и СФ достаточно противоречивы. Так, в работах S. ter Borg и соавт. [7] и S. Verlaan и соавт. [8] не выявлено ассоциаций между СФ и потреблением кальция. Причем в обоих исследованиях лица как с СФ, так и без него сообщали о достаточно большом потреблении кальция с пищей – в среднем более 800 мг/сут. В то же время в крупномасштабном исследовании при анализе данных почти 400 тысяч человек, включая 1678 лиц с СФ, показана его статистически значимая связь с низким потреблением кальция [17]. М.Н. Seo и соавт. [18] при обследовании больных РА выявили увеличение частоты СФ при уменьшении содержания пищевого кальция в суточном рационе, а также статистически значимые различия между лицами с СФ и без него по потреблению кальция с продуктами питания. Необходимо отметить, что в цитируемом исследовании потребление кальция в целом было более низким, чем в работах S. ter Borg и соавт. [7] и S. Verlaan и соавт. [8], и у лиц с СФ и без СФ составляло в среднем 316 и 415 мг/сут. соответственно. На основании приведенных данных можно

предположить, что у лиц с низким ежедневным поступлением кальция с пищей его дополнительный прием в виде лекарственных препаратов может использоваться для профилактики СФ.

Несмотря на отсутствие различий в окружности плеча недоминантной руки между пациентами с разными фенотипами состава тела, этот показатель при его значении менее 25 см в нашем исследовании продемонстрировал значимую связь с СФ как в однофакторном, так и в многофакторном логистическом регрессионном анализе. В то же время в недавней работе китайских авторов, посвященной альтернативным методам скрининга на наличие сниженной АММ, различия окружности плеча у лиц с нормальной и низкой мышечной массой были статистически значимыми, а с низкой мышечной массой у женщин ассоциировалась величина $\leq 27,5$ см [19].

Заключение

Таким образом, недостаточность питания встречалась в 44,0% случаев, в том числе достоверная мальнутриция – лишь у 1,1% пациентов с РА. Эти больные имели повышенный риск переломов бедра по FRAX. Сниженный нутритивный статус по опроснику MNA, потребление кальция менее 500 мг/сут. с продуктами питания и окружность плеча недоминантной руки менее 25 см оказались факторами, независимо ассоциированными с СФ, в обследованной выборке больных РА.

Прозрачность исследования

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; государственное задание № 1021051403074-2.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в получении и анализе фактических данных, разработке концепции статьи и в написании текста. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- dos Santos AT, Assunção A, Foschetti DA, Nataniel F, Uchôa M, Alves N, et al. Assessment of nutritional and biochemical status in patients with rheumatoid arthritis undergoing pharmacological treatment. A pilot study. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(2):4282–4290.
- Markaki AG, Gkiouras K, Papakitsos C, Grammatikopoulou MG, Papatsaraki A, Ioannou R, et al. Disease activity, functional ability and nutritional status in patients with rheumatoid arthritis: An observational study in Greece. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(4):406–411. doi: 10.31138/mjr.31.4.406
- Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T, Hayashi H, Kusakabe T, Tsubouchi Y, et al. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2005;15(2):104–107. doi: 10.1007/s10165-004-0377-3
- Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and cachexia in heart failure. *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(4):475–486. doi: 10.1177/0148607114566854
- Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:215–226. doi: 10.2147/COPD.S181322
- Montagut-Martínez P, Pérez-Cruzado D, García-Arenas JJ. Nutritional status measurement instruments for diabetes: A systematic psychometric review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5719. doi: 10.3390/ijerph17165719
- ter Borg S, de Groot LC, Mijnders DM, de Vries JH, Verlaan S, Meijboom S, et al. Differences in nutrient intake and biochemical nutrient status between sarcopenic and nonsarcopenic older adults: results from the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(5):393–401. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.015
- Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, Cederholm T, Hemsworth J, Hill TR, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):267–274. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.013
- Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, Moreno Conde M, López Ibáñez MC, Castellano García P, Ráez Ruiz CJ, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients

- with chronic heart failure. *Nutr Hosp.* 2017;34(5):1382–1389. doi: 10.20960/nh.1131
10. Dhakal N, Lamsal M, Baral N, Shrestha S, Dhakal SS, Bhatta N, et al. Oxidative stress and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):BC01–BC04. doi: 10.7860/JCDR/2015/9426.5511
 11. Хан СА, Балашова АВ, Одерий АВ, Шыман АС. Саркопения, повседневная активность и статус питания пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: когортное исследование. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021;10(2):156–158. [Khan SA, Balashova AV, Oderiy AV, Shyman AS. Sarcopenia, daily activity and nutritional status of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021;10(2):156–158 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-156-158
 12. Tański W, Wójciga J, Jankowska-Polańska B. Association between malnutrition and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2021;13(4):1259. doi: 10.3390/nu13041259
 13. Dogu B, Sirzai H, Usen A, Yilmaz F, Kuran B. Comparison of body composition, nutritional status, functional status, and quality of life between osteoporotic and osteopenic postmenopausal women. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(3):173–179. doi: 10.1016/j.medici.2015.05.003
 14. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Factors associated with nutrition of Japanese patients with rheumatoid arthritis who underwent the Mini Nutritional Assessment (MNA), health assessment questionnaire disability index, and body composition assessment by bioelectrical impedance analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2020;66(3):219–223. doi: 10.3177/jnsv.66.219
 15. Elkan AC, Engvall IL, Tengstrand B, Cederholm T, Hafström I. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(10):1239–1247. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602845
 16. Добровольская ОВ, Сафонова ЮА, Торопцова НВ, Зоткин ЕГ. Приверженность терапии комбинированным препаратом кальция и витамина D при разных режимах дозирования. *Фарматека.* 2011;223(10):75–79. [Dobrovol'skaya OV, Safonova YuA, Toroptsova NV, Zotkin YeG. Adherence to therapy with coformulated drug consisting of calcium and vitamin D in different dosage. *Farmateka.* 2011;223(10):75–79 (In Russ.)].
 17. Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas.* 2020;133:60–67. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.004
 18. Seo MH, Kim MK, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Lee WY, et al. The association between daily calcium intake and sarcopenia in older, non-obese Korean adults: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) 2009. *Endocr J.* 2013;60(5):679–686. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0395
 19. Hu FJ, Liu H, Liu XL, Jia SL, Hou LS, Xia X, et al. Mid-upper arm circumference as an alternative screening instrument to appendicular skeletal muscle mass index for diagnosing sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1095–1104. doi: 10.2147/CIA.S311081

Добровольская О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Демин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

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>

Костная резорбция на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, позитивных по основным иммунологическим маркерам

П.С. Коваленко¹, И.С. Дыдыкина¹, А.В. Смирнов¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Коваленко Полина Сергеевна, polina_dydykina@mail.ru
Contacts: Polina Kovalenko, polina_dydykina@mail.ru

Поступила 13.04.2022
Принята 13.09.2022

Актуальность. Воспаление при ревматоидном артрите (РА) ведет к развитию локальной и генерализованной потери костной ткани. Считается, что ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) играют негативную роль в рентгенологическом прогрессировании РА. Антирезорбтивный препарат деносумаб, который представляет собой моноклональные антитела к RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В), снижает активность остеокластов, увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПК), а также – потенциально – влияет на эрозивный процесс при РА.

Цель исследования – оценить влияние терапии деносумабом на минеральную плотность костной ткани и счет эрозий у больных ревматоидным артритом с остеопорозом (ОП) с учетом позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду и исходной активности заболевания.

Материалы и методы. В 12-месячное проспективное исследование по изучению эффективности терапии деносумабом (60 мг подкожно каждые 6 месяцев) у больных РА с ОП включены 66 женщин в постменопаузе; средний возраст – 59,4±7,5 года, длительность РА – 17,8±10,6 года, РФ выявлен у 47 (72%), АЦЦП – у 48 (74%). Позитивной как по РФ, так и по АЦЦП (РФ/АЦЦП+) исходно была 41 (62%) пациентка, негативными (РФ/АЦЦП–) – 12 (18%). Высокая активность по DAS28 (Disease Activity Score 28) была выявлена у 9 (13%), умеренная – у 45 (68%), низкая – у 7 (11%) пациентов; у 5 (8%) больных была ремиссия. Исходно и через 12 месяцев проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с оценкой МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра и «бедро в целом»), дистальном отделе предплечья, а также рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции с последующей оценкой изменений по методу Sharp/van der Heijde (SVH).

Результаты. Несмотря на позитивность по РФ и АЦЦП, наблюдалось статистически значимое увеличение МПК в изучаемых отделах скелета (для шейки бедра $p=0,05$), при этом статистически значимое увеличение МПК в группе больных РФ/АЦЦП– выявлено только в L1–L4. Увеличение числа эрозий отмечено в группе РФ/АЦЦП+, в то время как в группе РФ/АЦЦП– этот показатель не изменился. Вне зависимости от исходной активности РА МПК в большинстве отделов скелета удалось стабилизировать. У пациентов с умеренной активностью статистически значимо увеличилась МПК L1–L4 в группах как позитивных, так и негативных по РФ и АЦЦП пациентов, а также в «бедре в целом» – в группе РФ/АЦЦП+. Динамика счета эрозий не зависела от исходной активности РА.

Заключение. Позитивность по РФ и АЦЦП у пациентов с РА и ОП, получавших деносумаб, не оказала негативного влияния на динамику МПК, при этом счет эрозий в группе РФ/АЦЦП+ увеличился. Исходная активность РА не повлияла на динамику счета эрозий и МПК в большинстве подгрупп – МПК увеличилась или стабилизировалась.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, деносумаб, активность, костные эрозии, минеральная плотность кости

Для цитирования: Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Костная резорбция на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, позитивных по основным иммунологическим маркерам. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):573–579.

BONE RESORPTION DURING THERAPY WITH DENOSUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, POSITIVE FOR THE MAIN IMMUNOLOGICAL MARKERS

Polina S. Kovalenko¹, Irina S. Dydykina¹, Alexander V. Smirnov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective. Inflammation in rheumatoid arthritis (RA) leads to the development of local and generalized bone loss. Rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) are believed to play a negative role in the radiological progression of RA. The use of such antiresorptive therapy as denosumab – monoclonal antibodies to RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), reduces the activity of osteoclasts, increases bone mineral density (BMD), and also potentially affects the erosive process at RA.

The aim of the study is to evaluate the effect of denosumab therapy on BMD and erosion count in patients with RA and osteoporosis (OP) in consideration of the positivity in the RF and ACCP in serum and the baseline RA activity. **Materials and methods.** The 12-month prospective study of the efficacy of denosumab therapy (60 mg subcutaneously every 6 months) in patients with RA and OP included 66 postmenopausal women; age – 59.4±7.5 years, duration of RA – 17.8±10.6 years, RF-positive – 47 (72%) patients, ACCP-positive – 48 (74%) patients. At baseline and after 12 months, dual-energy X-ray absorptiometry was performed with an assessment of BMD in the lumbar spine (L1–L4), proximal femur (hip neck and total hip), distal forearm; X-ray of the hands and distal parts of the feet in direct projection, followed by assessment of erosive-destructive changes according to the Sharp/van der Heijde method.

Results. A significant increase in BMD was established in all studied sites of the skeleton despite the positivity of the RF and ACCP (for the hip neck $p=0.05$), while a significant increase in BMD in the RF- and ACCP-negative group was detected only in L1–L4 site. The progression of the increase in erosion count was noted in the RF- and ACCP-positive

group while in the RF- and ACCP-negative group this indicator did not change. Regardless of the baseline activity of RA (by DAS28 (Disease Activity Score 28)) the BMD of most parts of the skeleton were stabilized. In patients with moderate RA activity, BMD increased significantly in L1–L4 in both groups: RF- and ACCP-positive and -negative, as well as in the total hip – in RF- and ACCP-positive group. The dynamics of the erosion count in RA patients did not depend on the baseline degree of DAS28 activity, no significant changes were detected in the analyzed groups.

Conclusions. RF and ACCP positivity in serum in patients with RA and OP treated with denosumab did not have a negative effect on the dynamics of BMD, while the number of erosions increased. The baseline RA activity level did not affect the dynamics of the erosion count and the dynamics of BMD in most subgroups – BMD levels have been increased or stabilized.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, denosumab, activity, bone erosions, bone mineral density

For citation: Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Nasonov EL. Bone resorption during therapy with denosumab in patients with rheumatoid arthritis, positive for the main immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5): 573–579. (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-573-579

Введение

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) рассматривается в качестве причины развития локальной и генерализованной потери костной ткани, возникновения и прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений в суставах, локального и генерализованного остеопороза (ОП). Продукция провоспалительных цитокинов иммуннокомпетентными клетками, инфильтрирующими синовиальную оболочку пораженного сустава, сопровождается патологической активацией остеокластов и создает предпосылки для резорбции и деструкции костной ткани [1].

В последние годы широко обсуждается негативное влияние ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) на прогрессирование РА [2–6]. Представление о системе RANK/RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor Kappa-B/receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand/osteoprotegerin, рецептор активатора ядерного фактора каппа-В/лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В/остеопротегерин) как о центральном регуляторе дифференцировки и активации остеокластов стало объединяющей парадигмой для изучения всего спектра костной патологии при РА [7]. Внедрение деносуаба (моноклональные антитела к RANKL) в качестве антирезорбтивного препарата открыло перспективы не только лечения ОП у больных РА, но и предупреждения прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений суставов [4, 8].

Цель исследования – оценить влияние терапии деносуабом на минеральную плотность костной ткани и счет эрозий у пациентов с ревматоидным артритом и остеопорозом с учетом позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду и исходной активности заболевания.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое нерандомизированное 12-месячное исследование по изучению эффективности деносуаба у больных РА и ОП в реальной клинической практике были включены 66 женщин в постменопаузе, средний возраст которых составил $59,4 \pm 7,5$ года, средняя длительность РА – $17,8 \pm 10,6$ года. Критерии включения: длительность менопаузы не менее 12 месяцев, диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance

of Associations for Rheumatology) 2010 г.; длительность РА не менее 12 месяцев. Диагноз ОП установлен в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза (РАОП) 2012 г. Критерии исключения: терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или антиостеопоротическая терапия в течение как минимум 12 месяцев до включения в исследование; наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся снижением минеральной плотности кости (МПК) (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, сахарный диабет 1-го или 2-го типа и др.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования (№ 2 от 31.01.2013) был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Позитивными по РФ были 47 (72%), по АЦЦП – 48 (74%) пациентов, при этом позитивной по обоим иммунологическим показателям (РФ/АЦЦП+) была 41 (62%) пациентка, негативными (РФ/АЦЦП–) – 12 (18%). 45 (68%) пациентов имели умеренную, 7 (11%) – низкую, 9 (13%) – высокую активность РА по DAS28 (Disease Activity Score 28), 5 (8%) были в ремиссии. Медиана исходного значения С-реактивного белка (СРБ) составила 7,3 [2,2; 20,0] мг/л. Неэрозивный артрит, соответствующий рентгенологической стадии I, был у 2 (3%), стадии II – у 21 (32%) больного. Эрозивный артрит (рентгенологическая стадия III) выявлен в 21 (32%) случае, признаки анкилоза суставов кистей (рентгенологическая стадия IV) – в 22 (33%). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 57 (86%) больных: метотрексат – 33 (50%), лефлуномид – 13 (19%), сульфасалазин – 1 (2%), плаквенил – 6 (9%), другие препараты – 4 (6%). 34 (52%) больных принимали глюкокортикоиды (ГК).

Все пациенты с РА, включенные в исследование, получили по две подкожные инъекции деносуаба в дозе 60 мг с интервалом 6 месяцев. Исходно и после 12 месяцев наблюдения были проведены: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (аппарат Hologic (США)) для оценки МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра и «бедро в целом»), дистальном отделе предплечья (ДОП); рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции с последующей оценкой эрозивно-деструктивных изменений по методу Sharp/van der Heijde (SVH). Также по результатам проведенной денситометрии оценивалась динамика МПК в процентах (Δ). Определялись средние, минимальные, максимальные значения Δ МПК по каждому отделу, а также количество пациентов, имевших Δ МПК > 0% и/или Δ МПК > 2%.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Использовались общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные при нормальном распределении представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm d$), при ненормальном распределении признака – как медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении качественных показателей использовались χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и точный критерий Фишера. Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении использовались парный и непарный t -критерии Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона. Проверка распределения на нормальность производилась тремя способами: с помощью описательной статистики, графически и с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

Таблица 1. Характеристика больных

| Показатели | РФ/АЦЦП+ (n=41) | РФ/АЦЦП- (n=12) | p |
|---|------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Возраст (лет), $M \pm d$ | 59,5 \pm 5,5 | 60,7 \pm 11,4 | $p > 0,05$ |
| Длительность болезни (лет), $M \pm d$ | 19,6 \pm 11,0 | 14,4 \pm 8,1 | $p > 0,05$ |
| <i>Рентгенологическая стадия РА, n (%)</i> | | | |
| I стадия | 1 (3) | 0 (0) | $p > 0,05$ |
| II стадия | 10 (24) | 6 (50) | $p > 0,05$ |
| III стадия | 12 (29) | 5 (42) | $p > 0,05$ |
| IV стадия | 18 (44) | 1 (8) | $p = 0,02$ |
| <i>Активность РА по DAS28, n (%)</i> | | | |
| – ремиссия | 2 (5) | 1 (8) | $p > 0,05$ |
| – низкая | 3 (7) | 1 (8) | $p > 0,05$ |
| – умеренная | 31 (76) | 7 (59) | $p > 0,05$ |
| – высокая | 5 (12) | 3 (25) | $p > 0,05$ |
| Терапия БПВП, n (%) | 36 (88) | 10 (83) | $p > 0,05$ |
| Лечение ГК, n (%) | 21 (51) | 7 (59) | $p > 0,05$ |
| СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля] | 7,9 [1,9; 20,0] | 5,9 [3,2; 16,5] | $p > 0,05$ |
| <i>МПК (г/см²), $M \pm d$:</i> | | | |
| L1–L4 | 0,819 \pm 0,100 | 0,821 \pm 0,133 | $p > 0,05$ |
| Шейка бедра | 0,622 \pm 0,086 | 0,639 \pm 0,111 | $p > 0,05$ |
| Бедро в целом | 0,735 \pm 0,108 | 0,736 \pm 0,147 | $p > 0,05$ |
| ДОП | 0,493 \pm 0,092 | 0,515 \pm 0,092 | $p > 0,05$ |
| Счет эрозий, Me [25-й; 75-й процентиля] (min; max) | 43,0 [13,0; 102,0] (0,0; 203,0) | 16,00 [0,0; 26,5] (0,0; 34,0) | $p = 0,007$ |

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит; DAS28 – Disease Activity Score 28; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; СРБ – С-реактивный белок; МПК – минеральная плотность костей; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; ДОП – дистальный отдел предплечья

Результаты

Для изучения влияния основных иммунологических маркеров (РФ и АЦЦП) на динамику МПК и счета эрозий на фоне терапии деносуабом больные РА и ОП были распределены в подгруппы РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП– (табл. 1).

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным клиническим показателям. МПК в изучаемых отделах скелета была сопоставима. Частота анкилоза суставов (рентгенологическая стадия IV) и счет эрозий в группе РФ/АЦЦП+ были статистически значимо выше, чем в группе РФ/АЦЦП–.

Динамика МПК у пациентов с РА в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП

После 12 месяцев терапии деносуабом в группе РФ/АЦЦП+ отмечено статистически значимое увеличение МПК ($p < 0,05$) во всех изучаемых отделах, кроме шейки бедра ($p = 0,054$). В группе РФ/АЦЦП– выявлено статистически значимое увеличение МПК в L1–L4, в остальных отделах отмечена тенденция к увеличению или стабилизация (табл. 2).

Таблица 2. Динамика МПК (г/см²), $M \pm d$

| Области измерения | РФ/АЦЦП+ (n=41) | p | РФ/АЦЦП- (n=12) | p |
|----------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------|
| <i>L1–L4</i> | | | | |
| исходно | 0,819 \pm 0,100 | – | 0,821 \pm 0,133 | – |
| через 12 мес. | 0,853 \pm 0,100 | $< 0,001$ | 0,876 \pm 0,144 | 0,009 |
| <i>Шейка бедра</i> | | | | |
| исходно | 0,622 \pm 0,086 | – | 0,639 \pm 0,112 | – |
| через 12 мес. | 0,635 \pm 0,087 | 0,054 | 0,646 \pm 0,101 | $> 0,05$ |
| <i>Бедро в целом</i> | | | | |
| исходно | 0,735 \pm 0,108 | – | 0,736 \pm 0,147 | – |
| через 12 мес. | 0,748 \pm 0,111 | 0,0004 | 0,746 \pm 0,136 | $> 0,05$ |
| <i>ДОП</i> | | | | |
| исходно | 0,493 \pm 0,092 | – | 0,515 \pm 0,092 | – |
| через 12 мес. | 0,499 \pm 0,087 | 0,02 | 0,514 \pm 0,090 | $> 0,05$ |

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; ДОП – дистальный отдел предплечья

При сравнении динамики МПК за 12 месяцев терапии (Δ) установлено, что во всех изучаемых отделах средние показатели были положительными (кроме предплечья в группе РФ/АЦЦП–), а также сопоставимы между группами ($p > 0,05$). В группах, имевших Δ МПК $> 0\%$ и/или Δ МПК $> 2\%$, не выявлено статистически значимых различий по количеству пациентов, за исключением ДОП: в группе РФ/АЦЦП+ было больше пациентов с Δ МПК ДОП $> 0\%$, чем в группе РФ/АЦЦП– ($p = 0,01$; табл. 3).

Динамика счета эрозий у пациентов с РА в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП

После 12 месяцев терапии деносуабом изменение счета эрозий отмечено только в группе РФ/АЦЦП+: у 7 (17%) пациентов он увеличился с 33,0 [8,0; 78,0] (2,0; 103,0) до 39,0 [10,0; 90,0] (4,0; 109,0) ($p = 0,017$); данные представлены в виде Me [25-й; 75-й процентиля] (min; max).

Таблица 3. ΔМПК через 12 месяцев, %

| Области измерения | РФ/АЦЦП+ (n=41) | РФ/АЦЦП- (n=12) | p (между группами) |
|-----------------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| L1–L4, M (min; max) | 4,6 (–4,8; 16,4) | 5,5 (–0,1; 15,0) | >0,05 |
| Шейка бедра, M (min; max) | 2,9 (–7,9; 17,7) | 2,1 (–4,6; 11,9) | >0,05 |
| Бедро в целом, M (min; max) | 1,7 (–11,9; 18,9) | 4,6 (–0,9; 22,5) | >0,05 |
| ДОП, M (min; max) | 1,4 (–15,3; 30,4) | –0,3 (–5,4; 4,2) | >0,05 |
| L1–L4 | | | |
| ΔМПК>0%, n (%) | 38 (93) | 11 (92) | >0,05 |
| ΔМПК>2%, n (%) | 32 (78) | 10 (83) | >0,05 |
| Шейка бедра | | | |
| ΔМПК>0%, n (%) | 27 (66) | 8 (67) | >0,05 |
| ΔМПК>2%, n (%) | 21 (51) | 5 (42) | >0,05 |
| Бедро в целом | | | |
| ΔМПК>0%, n (%) | 31 (75) | 10 (83) | >0,05 |
| ΔМПК>2%, n (%) | 20 (49) | 7 (58) | >0,05 |
| ДОП | | | |
| ΔМПК>0%, n (%) | 29 (71) | 4 (33) | 0,01 |
| ΔМПК>2%, n (%) | 15 (36) | 2 (17) | >0,05 |

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; ДОП – дистальный отдел предплечья; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; МПК – минеральная плотность кости

В группе РФ/АЦЦП– изменения счета эрозий не отмечено. Исходно и через 12 месяцев он составлял 16,0 [0,0; 26,5] (0,0; 34,0).

Динамика МПК и счета эрозий в зависимости от активности по DAS28

Среди пациентов с высокой активностью РА наблюдались различия по исходной МПК L1–L4: в группе РФ/АЦЦП+ МПК L1–L4 была больше, чем в группе РФ/АЦЦП–: соответственно 0,799±0,057 и 0,666±0,083 г/см² (p=0,03; табл. 4). В остальном группы были сопоставимы.

После 12 месяцев терапии деносумабом статистически значимые изменения МПК отмечены только у пациентов с умеренной активностью. У них наблюдалось увеличение МПК L1–L4 в группах РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП– и МПК «бедро в целом» в группе РФ/АЦЦП+. Различий по ΔМПК между изучаемыми группами в зависимости от степени активности не выявлено.

При изучении динамики счета эрозий с учетом исходной степени активности по DAS28 статистически значимых различий не выявлено (табл. 4).

Обсуждение

В результате настоящего исследования по изучению эффективности терапии деносумабом у больных РА с ОП в реальной клинической практике установлено статистически значимое положительное влияние препарата

Таблица 4. Динамика МПК и счета эрозий в зависимости от степени активности РА

| Показатели | Степень активности по DAS28 | | | | | | | |
|---|--|----------------|------------------------------------|----------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| | Ремиссия | | Низкая | | Умеренная | | Высокая | |
| | РФ/АЦЦП+ (n=2) | РФ/АЦЦП- (n=1) | РФ/АЦЦП+ (n=3) | РФ/АЦЦП- (n=1) | РФ/АЦЦП+ (n=31) | РФ/АЦЦП- (n=7) | РФ/АЦЦП+ (n=5) | РФ/АЦЦП- (n=3) |
| МПК L1–L4 (г/см²), M±δ | | | | | | | | |
| исходно | 0,882±0,073 | 0,811 | 0,714±0,070 | 0,827 | 0,829±0,105 | 0,888±0,114 | 0,799±0,057 | 0,666±0,083* |
| через 12 мес. | 0,907±0,071 | 0,810 | 0,731±0,063 | 0,872 | 0,864±0,102** | 0,946±0,137** | 0,831±0,070 | 0,736±0,097 |
| МПК шейки бедра (г/см²), M±δ | | | | | | | | |
| исходно | 0,616±0,030 | 0,774 | 0,607±0,059 | 0,668 | 0,624±0,094 | 0,658±0,110 | 0,615±0,075 | 0,540±0,085 |
| через 12 мес. | 0,630±0,021 | 0,749 | 0,648±0,050 | 0,678 | 0,638±0,097 | 0,674±0,087 | 0,613±0,048 | 0,537±0,088 |
| МПК бедра в целом (г/см²), M±δ | | | | | | | | |
| исходно | 0,757±0,043 | 0,995 | 0,687±0,021 | 0,814 | 0,739±0,119 | 0,748±0,122 | 0,721±0,078 | 0,597±0,091 |
| через 12 мес. | 0,760±0,034 | 0,986 | 0,713±0,017 | 0,816 | 0,754±0,123** | 0,761±0,099 | 0,720±0,075 | 0,614±0,101 |
| МПК ДОП (г/см²), M±δ | | | | | | | | |
| исходно | 0,456±0,161 | 0,546 | 0,370±0,134 | 0,558 | 0,511±0,083 | 0,527±0,090 | 0,470±0,046 | 0,463±0,129 |
| через 12 мес. | 0,460±0,166 | 0,556 | 0,416±0,128 | 0,579 | 0,511±0,084 | 0,522±0,089 | 0,491±0,013 | 0,462±0,115 |
| Счет эрозий, Me [25-й; 75-й процентиля] (min; max) | | | | | | | | |
| исходно | 90,0 [51,0; 129,0] (51,0; 129,0) | 5,0 | 30,0 [2,0; 70,0] (2,0; 70,0) | 12,0 | 43,0 [8,0; 107,0] (0,0; 203,0) | 20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 32,0) | 33,0 [16,0; 56,0] (13,0; 103,0) | 0,0 [0,0; 34,0] (0,0; 34,0) |
| через 12 мес. | 90,0 [51,0; 129,0] (51,0; 129,0) | 5,0 | 30,0 [4,0; 77,0] (4,0; 77,0) | 12,0 | 43,0 [10,0; 107,0] (0,0; 203,0) | 20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 32,0) | 39,0 [16,0; 56,0] (13,0; 109,0) | 0,0 [0,0; 34,0] (0,0; 34,0) |

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; МПК – минеральная плотность кости; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; ДОП – дистальный отдел предплечья; * – при сравнении исходных показателей p<0,05; ** – при сравнении показателей в динамике p<0,05

на динамику МПК изучаемых отделов скелета в группе РФ/АЦЦП+. При этом в группе РФ/АЦЦП– МПК статистически значимо увеличилась только в L1–L4.

Увеличение счета эрозий отмечено только в группе РФ/АЦЦП+; в группе РФ/АЦЦП– счет эрозий не изменился.

При анализе динамики МПК в зависимости от активности РА статистически значимое увеличение МПК наблюдалось только среди пациентов с умеренной активностью. При этом МПК в L1–L4 увеличилась как у позитивных, так и у негативных по РФ и АЦЦП пациентов, а увеличение МПК в «бедре в целом» отмечалось только в группе РФ/АЦЦП+. В остальном динамика МПК не зависела от исходной активности РА в обеих группах, что, вероятно, объясняется недостаточной мощностью выборки.

В нашем исследовании динамика счета эрозий, а также ΔМПК во всех отделах не зависели от исходной степени активности РА в группах РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП–, что, возможно, также является следствием недостаточной мощности выборки.

Эрозивно-деструктивный полиартрит, преимущественно мелких суставов кистей и стоп, локальная (периартикулярная) и генерализованная потеря МПК являются признаками РА, хронического системного аутоиммунного заболевания [1]. Установлена связь между снижением МПК и увеличением числа эрозий у женщин с РА [9, 10], а прогрессирование патологических изменений костной ткани ассоциируется с целым рядом факторов, среди которых ведущими являются дефицит эстрогенов, пожилой возраст, терапия ГК, хроническое воспаление и длительное течение РА [1, 11]. В ряде исследований отмечалось более быстрое прогрессирование РА у пациентов, позитивных по РФ или АЦЦП [2–6]. Вместе с тем быстрое рентгенологическое прогрессирование отмечалось и у значительной части больных, негативных по РФ и/или АЦЦП, на фоне монотерапии метотрексатом [12]. Некоторые авторы считают, что эрозивные изменения прогрессируют у пациентов, которые не достигли ремиссии, несмотря на контроль активности заболевания с помощью традиционных синтетических БПВП [13].

Существующие стратегии лечения РА с использованием традиционных БПВП, ГИБП и синтетических таргетных БПВП, направлены прежде всего на подавление воспаления и предполагают снижение потери костной ткани, что было продемонстрировано G. Nageberg и соавт. [14] в длительном проспективном исследовании. Авторы показали, что активная противовоспалительная терапия РА, в т. ч. с применением ГИБП, снижает скорость потери МПК. При этом в первые два года у пациентов, получавших ГИБП, она была значительно выше, чем при использовании БПВП; затем, со второго по пятый год, такие различия отсутствовали. Не отмечено статистически значимых различий по скорости потери МПК между пациентами, получавшими ГК в сочетании с ГИБП и с БПВП.

Антирезорбтивные препараты, доказавшие свою эффективность при лечении ОП, рассматриваются в качестве перспективных средств контроля не только МПК, но и роста числа эрозий. Внедрение в клиническую практику деносуида позволяет предупреждать потерю МПК осевого и периферического скелета, а также эрозивно-деструктивные изменения в суставах больных РА [15–17]. Ранее опубликованные результаты проведенного нами исследования

по изучению факторов положительного ответа на терапию деносуида при РА показали, что увеличение МПК не зависело от использования ГК, а позитивность по РФ являлась предиктором увеличения МПК в шейке бедра и ДОП. Динамика счета эрозий в суставах не имела связи с иммунологическими маркерами (РФ или АЦЦП) у «ответчиков» на терапию деносуида [18]. В настоящем исследовании, выполненном на той же популяции больных РА, без распределения пациентов в группы «ответчиков» и «неответчиков» на деносуид, при изучении динамики МПК в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП отмечено увеличение МПК во всех отделах скелета, несмотря на позитивность по РФ и АЦЦП.

N. Ishiguro и соавт. [4] установили, что позитивность по РФ или АЦЦП является фактором риска увеличения числа эрозий. Вывод сделан на основании изучения динамики счета эрозий после 12 месяцев терапии деносуида (60 мг подкожно 1 раз в 2, 3 или 6 месяцев) или плацебо у больных РА ($n=340$). Было отмечено, что увеличение кратности назначения деносуида способствует более выраженному замедлению роста числа эрозий как во всей группе больных РА, так и в подгруппах РФ+ и/или АЦЦП+. Статистически значимое уменьшение счета эрозий у пациентов, негативных по РФ, наблюдалось только при назначении деносуида по 60 мг подкожно каждые 2 месяца по сравнению с плацебо. Среди больных, негативных по АЦЦП, различий между группами плацебо и деносуида не наблюдалось. Авторы считают, что деносуид потенциально «полезен» для лечения пациентов с РА, имеющих такой прогностически неблагоприятный фактор, как позитивность по РФ и/или АЦЦП. В нашем исследовании в группе РФ/АЦЦП+ отмечено увеличение числа эрозий, в то время как в группе РФ/АЦЦП– этот показатель статистически значимо не изменился.

В статье Y. Tanaka и соавт. [19] представлены результаты объединенного анализа эффекта деносуида по данным 12-месячных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований DRIVE (II фаза) и DESIRABLE (III фаза). Одной из задач исследования было определение субпопуляции пациентов с РА, для которых деносуид был бы наиболее эффективным средством лечения. В анализ было включено 909 больных РА, получавших деносуид по 60 мг подкожно каждые 3 или 6 месяцев или плацебо. Авторы установили, что деносуид статистически значимо уменьшал прогрессирование общего счета Шарпа и счета эрозий через 12 месяцев в обеих группах по сравнению с плацебо и при этом не влиял на счет сужения суставных щелей. Изменения общего счета Шарпа по сравнению с плацебо наблюдались в группах деносуида независимо от терапии ГК и исходного счета эрозий. Деносуид был особенно эффективен в группе пациентов позитивных по АЦЦП. Авторы сделали вывод о том, что деносуид значительно замедляет прогрессирование деструкции суставов у позитивных по АЦЦП пациентов с РА и может быть рекомендован для лечения таких больных.

Имеются данные, указывающие, что, помимо РФ, АЦЦП, терапии ГК и длительности РА, предикторами потери костной ткани являются исходное число припухших/болезненных суставов, скорость оседания эритроцитов и уровень СРБ [12, 20]. Недостаточная мощность выборки не позволила нам провести более тщательный анализ значения активности РА и позитивности по изучаемым иммунологическим маркерам. Однако полученные

данные показывают, что динамика счета эрозий не зависела от исходной степени активности. Не зависела от активности и динамика МПК в большинстве отделов: отмечалась ее стабилизация, за исключением L1–L4, где она статистически значимо увеличилась у пациентов с умеренной активностью РА в группах РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП–, и «бедр в целом», где увеличение МПК наблюдалось у пациентов группы РФ/АЦЦП+ с умеренной активностью.

Как и ряд японских исследователей, мы считаем целесообразным включение деносуема в комплексную терапию больных РА с остеопорозом с целью предупреждения потери МПК и прогрессирования эрозивных изменений в суставах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds). Rheumatology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.).]
2. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):875–880. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201517
3. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwes-awakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1693–1699. doi: 10.1007/s00296-015-3271-8
4. Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, Okubo N, et al. Efficacy of denosumab with regard to bone destruction in prognostic subgroups of Japanese rheumatoid arthritis patients from the phase II DRIVE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):997–1005. doi: 10.1093/rheumatology/key416
5. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: Two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):615–624. doi: 10.1007/s00296-019-04492-5
6. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423–2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w
7. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(6):1065–1079. doi: 10.1016/j.berh.2005.06.008
8. Hu Q, Zhong X, Tian H, Liao P. The efficacy of denosumab in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and pooled analysis of randomized or matched data. *Front Immunol*. 2022;12:799575. doi: 10.3389/fimmu.2021.799575
9. Jensen T, Hansen M, Jensen KE, Pødenphant J, Hansen TM, Hyldstrup L. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34(1):27–33. doi: 10.1080/03009740510017986
10. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, Дыдыкина ПС, и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). *Терапевтический архив*. 2014;86(5): 10–17. [Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, Podvorotova MM, Taskina EA, Dydykina PS, et al. Association between bone mineral density and erosive and destructive changes in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):10–17. (In Russ.).]
11. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011;5:13–17. [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 5:13–17. (In Russ.).]
12. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ronday HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: Post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1333–1337. doi: 10.1136/ard.2009.121160
13. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkman BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):36–42. doi: 10.1002/art.11481
14. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, Garen T, Sommerseth H, Proven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:289. doi: 10.1186/1471-2474-15-289
15. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Опыт применения деносуема в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. *Современная ревматология*. 2018;12(2):50–57. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, Glukhova SI, Nasonov EL. Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):50–57. (In Russ.).] doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-50-57
16. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: A dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate to validate inhibitory effect on bone erosion (DRIVE) – A 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):983–990. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052
17. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al.; Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1299–1309. doi: 10.1002/art.23417
18. Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Глухова СИ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Опыт применения деносуема при лечении больных ревматоидным артритом с остеопорозом. *Фарматека*. 2017;7(340):25–29. [Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Glukhova SI, Alekseeva LI, Nasonov EL.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонализированная терапия» (АААА-А20-120040190015-5, 0397-2020-0002).

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 не получали гонорар за статью.

- The experience of the use of denosumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis with osteoporosis. *Farmateka*. 2017;7(340):25-29 (In Russ.)].
19. Tanaka Y, Soen S, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Tanaka S, et al. Identifying the preferable rheumatoid arthritis subgroups for intervention with the anti-RANKL antibody denosumab to reduce progression of joint destruction. *RMD Open*. 2020;6(2):e001249. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001249
20. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1114-1121. doi: 10.1093/rheumatology/kep155

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

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

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

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

Результаты двухлетнего наблюдения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» когорты больных ранним псориатическим артритом

Е.Ю. Логинова¹, Т.В. Коротаева¹, Е.Е. Губарь¹, П.О. Трёмаскина¹,
С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Логинова Елена Юрьевна,
eyloginova@mail.ru
Contacts: Elena Loginova,
eyloginova@mail.ru

Поступила 27.04.2022
Принята 13.09.2022

Цель исследования — оценить 2-летние результаты использования стратегии «Лечение до достижения цели» (T2T, treat-to-target) при раннем псориатическом артрите (рПсА).

Материал и методы. Включено 68 больных (33 мужчины/35 женщин) с рПсА; средний возраст — 37,3±10,8 года, длительность ПсА — 11,0±9,8 месяца. Длительность наблюдения составила 2 года. Стандартное ревматологическое обследование выполняли в начале исследования и затем каждые 3 месяца. Метотрексат (МТ) назначался подкожно (п/к) максимально до 20–25 мг в неделю в виде монотерапии или в комбинации с генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП). Определяли количество больных, достигших ремиссии (индекс активности псориатического артрита (DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) ≤4), низкой активности болезни (НАБ; 5>DAPSA≤14), минимальной активности болезни (МАБ) или очень низкой активности болезни (ОНАБ) хотя бы 1 раз на фоне терапии. Эффективность лечения оценивали в трех группах: в первой проводилась монотерапия МТ (n=19); во второй — комбинированная терапия МТ и ГИБП (n=11); в третью включены 25 больных, отменивших ГИБП к концу наблюдения. **Результаты.** Через 24 месяца ремиссия/НАБ по DAPSA наблюдались у 51,5%/16,2%, МАБ/ОНАБ — у 58,8%/42,65% пациентов соответственно. В первой группе ремиссия/МАБ по DAPSA отмечены у 68,4%/90%, во второй — у 81,8%/78,9% больных соответственно. В 3-й группе ремиссия и МАБ по DAPSA сохранялись в 24% и 32% случаев соответственно.

Заключение. Стратегия T2T при рПсА способствует быстрому достижению и поддержанию в течение 2 лет МАБ и ремиссии по DAPSA более чем у половины больных. Использование монотерапии МТ и назначение при ее недостаточной эффективности комбинации МТ с ГИБП обеспечивает сопоставимые результаты лечения. Отмена ГИБП приводит к «потере» ремиссии/МАБ у большинства пациентов.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит, стратегия «лечение до достижения цели», ремиссия, минимальная активность заболевания, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты
Для цитирования: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Трёмаскина ПО, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Результаты двухлетнего наблюдения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» когорты больных ранним псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):580–586.

2-YEARS OUTCOMES OF THE TREAT-TO-TARGET STRATEGY IN EARLY PSORIATIC ARTHRITIS

Elena Yu. Loginova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena E. Gubar¹, Polina O. Tremaskina¹,
Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Aim — to study 2 years outcomes of the treat-to-target (T2T) strategy in early psoriatic arthritis (ePsA) patients.

Material and methods. 68 (33 male/35 female) ePsA patients according to CASPAR criteria (mean age — 37.3±10.8 years; PsA duration — 11.0±9.8 months) were included and were observed till 2 years follow-up. At baseline and every 3 months all patients underwent standard clinical examinations. All patients was given mono-therapy with Methotrexate (MTX) s/c or in combination with biological (b) DMARDs. The number of pts achieved remission (DAPSA≤4), low disease activity (LDA) (5>DAPSA≤14), minimal disease activity (MDA) (5/7) or very low disease activity (VLDA) (7/7) at least 1 time were calculated. Analysis were performed into three groups depends on type of therapy: 1st group (19 patients) — MTX-monotherapy; 2nd group (11 patients) — combination MTX with bDMARDs; 3rd group — 25 patients who stopped taken bDMARD by the end of the follow-up.

Results. By 2 years of follow-up remission by DAPSA/LDA/MDA/VLDA was seen in 51.5%/16.2%/58.8%/42.65% of patients accordingly. In the 1st/2nd groups remission by DAPSA was noted in 68.4%/90% and MDA — in 81.8%/78.9% of patients accordingly. In the 3rd group remission by DAPSA/MDA maintained in 24%/32% of patients accordingly.

Conclusion. The T2T strategy is optimal management approach in more than half of the ePsA patients despite of type of treatment within 2 years. The stopped of bDMARD caused a “lost” of remission/MDA in the most of patients.

Key words: early psoriatic arthritis, “treat-to-target” strategy, remission, minimal disease activity, methotrexate, biological DMARD

For citation: Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Tremaskina PO, Glukhova SI, Nasonov EL. 2-years outcomes of the treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):580–586 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-580-586

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у одной трети больных псориазом. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни и социальную адаптацию больных [1]. Ранним (р) ПсА считается при давности заболевания менее 2 лет [2]. Согласно клиническим рекомендациям, алгоритм терапии ПсА складывается из двух основных этапов: первый – это применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), главным образом метотрексата (МТ); второй – назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при недостаточной эффективности сБПВП [3]. В настоящее время для лечения больных ПсА применяется стратегия «Лечение до достижения цели» (Т2Т, treat-to-target), предусматривающая мониторинг активности болезни и при необходимости усиление терапии каждые 3–6 месяцев [4]. Целью стратегии является достижение минимальной активности болезни (МАБ) или ремиссии по индекс активности псориатического артрита (DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [5, 6]. Эффективность стратегии Т2Т при рПсА через 1 год после начала лечения была убедительно продемонстрирована в исследованиях TICOPIA (The TIGHT Control in Psoriatic Arthritis) [4] и РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах) [7]. Показано, что применение ГИБП, особенно на ранней стадии ПсА, позволяет быстро достигать цели терапии и существенно улучшить прогноз заболевания как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [4, 7, 8].

Цель исследования – оценить эффективность применения стратегии Т2Т при периферическом раннем псориатическом артрите спустя 2 года после начала лечения.

Материал и методы

В исследование включено 68 больных (33 мужчины и 35 женщин) рПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006); средний возраст – $37,3 \pm 10,8$ года, средняя длительность ПсА – $11,0 \pm 9,8$ месяца, медиана длительности псориаза (Пс) – 48 [10; 120] месяцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом.

Больные обследовались перед началом лечения и затем каждые 3 месяца. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, выраженность боли в суставах и активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм). Выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) по результатам исследования латерального надмышечка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости, места прикрепления Ахиллова сухожилия. Дополнительно к LEI исследовалось место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных

областей определяли наличие или отсутствие болезненности по градации «да» – 1 или «нет» – 0. Максимальный счет энтезисов – 8. Оценивали число пальцев с дактилитом до начала лечения и через 2 года после начала терапии. Максимальный счет – 20. Определяли функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также уровень С-реактивного белка (СРБ; мг/л) в сыворотке крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Westergen (мм/ч).

Активность ПсА определяли по индексу DAPSA. DAPSA = ЧБС + ЧПС + боль + ОЗП + СРБ (мг/дл) [9]. DAPSA > 28 соответствовал высокой, от 15 до 28 – умеренной, от 5 до 14 – низкой активности, от 0 до 4 – ремиссии.

Для оценки активности также использовали критерии МАБ: ЧБС ≤ 1; ЧПС ≤ 1; PASI (Psoriasis Area Severity Index) ≤ 1 или BSA (Body Surface Area) ≤ 3; боль ≤ 15 мм; ОЗП ≤ 20 мм; HAQ ≤ 0,5; число воспаленных энтезисов ≤ 1 [5]. Определяли количество больных, достигших МАБ (5 критериев из 7), очень низкой активности болезни (ОНАБ) (7 критериев из 7), низкой активности болезни (НАБ) или ремиссии по DAPSA на фоне терапии через 2 года после начала наблюдения.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (от 0 до 100%). При BSA > 3% определяли индекс активности и тяжести псориаза PASI (от 0 до 72 баллов). Считали, что PASI < 5 / BSA < 5 соответствует низкой, $5 \leq \text{PASI} \leq 10 / 5 \leq \text{BSA} \leq 10$ – умеренной, PASI > 10 / BSA > 10 – высокой активности псориаза.

Исходно всем пациентам назначали монотерапию МТ в подкожной форме (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 недели до 20–25 мг в неделю. При отсутствии НАБ, ремиссии по DAPSA, а также МАБ через 3–6 месяцев пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг/нед. и ГИБП адалимумабом (АДА) по 40 мг 1 раз в 2 недели или устекинумабом 45 мг по схеме. Общая длительность терапии составила 24 месяца. При необходимости допускалось однократное внутрисуставное введение бетаметазона.

Комбинацию МТ и ГИБП получали 36 (52,9%) больных, у 25 из них ГИБП был отменен через 6–9 месяцев по административным причинам. Сравнительный анализ эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ с ГИБП через 2 года проведен у 55 пациентов (27 мужчин и 28 женщин) с ПсА; средний возраст $38,2 \pm 11,2$ года.

Статистическая обработка была выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоту качественных признаков, среднее значение количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили. Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием двустороннего z-критерия и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых частот менее 5). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни, анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика всех оцениваемых показателей представлена в таблице 1. До начала лечения у всех пациентов с рПсА отмечался полиартрит умеренной или высокой активности. Медианы соответствующих показателей составили: ЧБС 78 – 8 [5; 13]; ЧПС 76 – 7 [5; 11]; ОЗП – 55 [48; 70] мм; боль – 54 [50; 69] мм; ОЗВ – 56 [48; 68] мм; DAPSA – 29,5 [23,78; 39,16]; СРБ – 16,5 [9; 33] мг/л; СОЭ – 22 [12; 37] мм/ч; число воспаленных энтезисов – 0 [0; 2]; число пальцев с дактилитом – 1 [0; 2]. Пациенты обследуемой группы характеризовались умеренно выраженными функциональными нарушениями и ограниченным псориатическим поражением кожи умеренной активности, медианы HAQ и BSA составили 0,75 [0,5; 1,125] и 2 [0,5; 5,0] соответственно.

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей активности раннего псориатического артрита на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатели | До лечения (n=68) | Через 24 мес. (n=68) |
|---------------------------|---------------------|----------------------|
| ЧБС 78 | 8 [5; 13] | 1 [0; 5]* |
| ЧПС 76 | 7 [5; 11] | 0 [0; 4]* |
| ОЗП, мм | 55 [48; 70] | 10 [0; 47]* |
| Боль, мм | 54 [50; 69] | 15 [0; 45]* |
| ОЗВ, мм | 56 [48; 68] | 8 [0; 42]* |
| СОЭ (по Westergren), мм/ч | 22 [12; 37] | 16 [6; 30]** |
| СРБ, мг/л | 16,6 [9; 33] | 4 [1,2; 14,6]* |
| HAQ | 0,75 [0,5; 1,125] | 0,125 [0; 0,5]* |
| BSA, % | 2 [0,5; 5,0] | 0,5 [0; 2]* |
| Число энтезисов | 0 [0; 2] | 0 [0; 0]* |
| Число дактилитов | 1 [0; 2] | 0 [0; 0]* |
| DAPSA | 29,7 [24,26; 39,16] | 3,85 [0,45; 19,61]* |

Примечание: ЧБС 78 – число болезненных суставов из 78; ЧПС 76 – число припухших суставов из 76; ОЗП – оценка заболевания по мнению пациента; ОЗВ – оценка заболевания по мнению врача; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; HAQ – Health Assessment Questionnaire; BSA – Body Surface Area, DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; * – p<0,001; ** – p<0,01 по сравнению с исходным значением

После 2 лет терапии наблюдалось статистически значимое улучшение всех клинико-лабораторных параметров активности рПсА и функционального состояния больных. Через 24 месяца активность заболевания статистически значимо снизилась, медиана DAPSA составила 3,85 [0,45; 19,61]. Индивидуальный анализ активности показал, что до начала терапии у 58,8% больных, включенных в исследование, наблюдалась высокая активность заболевания по DAPSA, у 38,2% – умеренная и у 3% – низкая. К концу 2-го года лечения доля пациентов с низкой активностью по DAPSA статистически значимо увеличилась до 16,2%, а с умеренной активностью – статистически значимо снизилась до 14,7%. Ремиссия отмечена в большинстве случаев – у 51,4% больных. В то же время у 17,6% пациентов сохранялась высокая активность ПсА (табл. 2).

В целом через 24 мес. после начала терапии МАБ была достигнута у 40 (58,8%; p<0,001) больных рПсА, ОНАБ – у 29 (42,65%; p<0,001). Отмечено улучшение функционального состояния и качества жизни больных ПсА, непосредственно связанного с активностью болезни: медиана

Таблица 2. Динамика активности псориатического артрита по DAPSA за 24 месяца терапии, n (%)

| Активность ПсА | До лечения (n=68) | Через 24 мес. (n=68) |
|----------------|-------------------|----------------------|
| Ремиссия | 0 (0) | 35 (51,4)* |
| Низкая | 2 (3) | 11 (16,2)** |
| Умеренная | 26 (38,2) | 10 (14,7)** |
| Высокая | 40 (58,8) | 12 (17,6)* |

Примечание: ПсА – псориатический артрит; * – p<0,001; ** – p<0,01 по сравнению с исходным значением

HAQ статистически значимо снизилась с 0,75 [0,5; 1,125] до 0,125 [0; 0,5].

За 2 года у 13 больных МТ был отменен. 8 из них продолжали принимать НПВП (в 1 случае – с сульфасалазином) и 4 оставались без медикаментозной терапии. Исходно высокая активность по DAPSA отмечалась у 8 (61,5%) пациентов этой группы, умеренная – у 5 (38,5%). Через 24 мес. ремиссия по DAPSA отмечалась у 6 (46,1%) больных, у 3 (23,1%) была низкая и еще у 3 (23,1%) – умеренная активность, высокая активность сохранялась у 1 (7,7%) больного. МАБ и ОНАБ достигли 8 (61,5%) и 6 (46,1%) из 13 пациентов соответственно.

Сравнительный анализ эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ с ГИБП через 2 года проведен у 55 пациентов (27 мужчин и 28 женщин) с ПсА, получавших МТ в течение всего срока наблюдения. Пациенты были разделены на три группы: в первой (n=19) проводилась монотерапия МТ; во второй (n=11) – комбинированная терапия МТ с ГИБП; в третьей (n=25) ГИБП к концу наблюдения были отменены по административным причинам.

Динамика DAPSA за 24 мес. в зависимости от характера проводимой терапии представлена на рисунке 1. В группе монотерапии МТ (n=19) ремиссии достигли 68,4% пациентов, низкой активности – 15,8%, умеренная сохранялась у 15,8%, высокой активности не было ни у кого. В группе комбинированной терапии МТ и ГИБП (n=11) ремиссии достигли 10 из 11 (91%) больных; в 1 (9%) случае сохранялась умеренная активность. В группе отменивших ГИБП (n=25)

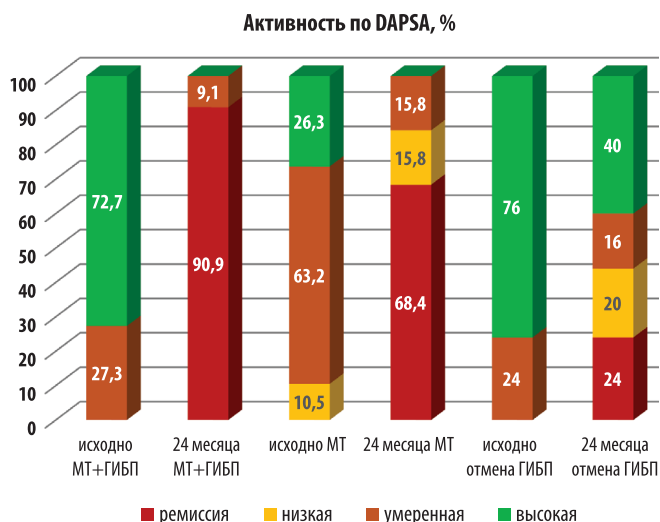


Рис. 1. Динамика активности по DAPSA за 24 мес. в зависимости от характера терапии: МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

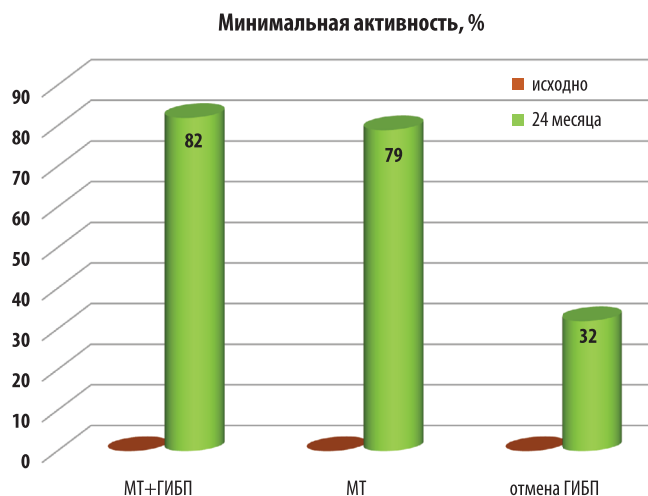


Рис. 2. Частота минимальной активности болезни через 24 мес. в зависимости от характера терапии: МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ремиссии достигли лишь 24% больных, низкой активности – 20%, у 16% сохранялась умеренная и у 40% – высокая активность. Статистически значимых различий между группами больных, получавших монотерапию и комбинированную терапию, не было ($p=0,158$), в отличие от пациентов, прекративших лечение ГИБП ($p<0,05$).

МАБ и ОНАБ через 2 года в группе МТ достигли 15 (78,9%) и 11 (57,9%) больных, в группе МТ+ГИБП – 9 (81,8%) и 7 (63,6%), в группе отменивших ГИБП – только 8 (32%) и 5 (20%) соответственно (рис. 2, 3).

Влияние на дактилит

В начале исследования дактилит был выявлен у 43 из 68 (63,2%) больных, при этом поражение одного пальца наблюдалось у 20,6%; 2 пальцев – у 23,5%; 3 пальцев – у 8,8%; 4 пальцев – у 4,4%; 5 пальцев и более – у 5,9% из них. Через 24 мес. после начала лечения количество пациентов без признаков дактилита возросло с 36,8 до 77,9% (53 из 68) и было статистически значимо выше исходного значения ($p<0,001$; табл. 3). Также уменьшилось число пальцев с дактилитом: поражение одного пальца было отмечено у 11,8%; 2 пальцев – у 5,9%; 3 пальцев – у 2,9%; 4 пальцев – у 1,5% пациентов.

В начале исследования доля больных с признаками дактилита в группах монотерапии МТ, комбинированного лечения МТ+ГИБП и отмены ГИБП статистически значимо не различалась и составила 63,2%, 63,6% и 56% соответственно ($p=0,76$). Через 2 года дактилит был купирован в группах МТ и МТ+ГИБП в 100% случаев ($p=0,0187$). В группе пациентов, отменивших ГИБП, доля больных без дактилита возросла с 44 до 56%, однако эта динамика была статистически не значима.

Влияние на энтезит

Среди всех энтезит был выявлен у 38 из 68 (48,5%) пациентов, включенных в исследование. При этом воспаление в одной точке отмечалось у 20,6%; в 2 точках – у 16,2%; в 3 точках – у 10,3%; в 4 точках – у 1,5% больных (табл. 3). Через 2 года доля пациентов без энтезитов



Рис. 3. Частота очень низкой активности болезни через 24 мес. в зависимости от характера терапии: МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

Таблица 3. Динамика внесуставных проявлений раннего псориатического артрита (энтезита, дактилита и псориаза) на фоне лечения, n (%)

| Показатели | До лечения (n=68) | Через 24 мес. (n=68) |
|------------------|-------------------|----------------------|
| BSA | | |
| <3% | 34 (50) | 56 (82,4)* |
| ≥3% | 34 (50) | 12 (17,6)* |
| Поражение ногтей | | |
| | 48 (70,6) | 21(30,9)* |
| Число энтезитов | | |
| нет | 35 (51,4) | 58 (85,3)* |
| 1 | 14 (20,6) | 8 (11,8) |
| 2 | 11 (16,2) | 2 (2,9)** |
| 3 | 7 (10,3) | 0*** |
| 4 | 1 (1,5) | 0 |
| Число дактилитов | | |
| нет | 25 (36,8) | 53 (77,9)* |
| 1 | 14 (20,6) | 8 (11,8) |
| 2 | 16 (23,5) | 4 (5,9)** |
| 3 | 6 (8,8) | 2 (2,9) |
| 4 | 3 (4,4) | 1 (1,5) |
| 5 | 3 (4,4) | 0 |
| 7 | 1 (1,5) | 0 |

Примечание: BSA – Body Surface Area; * – $p<0,001$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,05$ по сравнению с исходным значением

статистически значимо возросла по сравнению с началом наблюдения с 51,4 до 85,3% (58 из 68) ($p<0,001$). При этом у 8 (11,8%) больных воспаление энтезитов сохранялось только в одной и у 2 (2,9%) – в 2 точках.

В начале исследования доля больных с признаками энтезита в группах монотерапии МТ ($n=19$), комбинированного лечения МТ+ГИБП ($n=11$) и прекративших терапию ГИБП ($n=25$) статистически значимо не различалась и составила 52,6%, 45,5% и 52% соответственно. К концу 2-го года количество пациентов без энтезита увеличилось во всех группах. Так, на фоне монотерапии МТ оно возросло до 89,5% ($p=0,012$), на фоне

комбинированной терапии – до 81,8% ($p=0,079$), у прекративших лечение ГИБП – до 80% ($p=0,037$). При этом статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю не было выявлено как в начале наблюдения, так и через 2 года.

Влияние на псориазическое поражение кожи

Через 2 года после начала терапии медиана BSA статистически значимо уменьшилась с 2 [0,5; 5,0] до 0,5 [0; 2%] ($p<0,001$). Доля пациентов с BSA<3% статистически значимо увеличилась с 50 до 82,4%, а с поражением ногтей – уменьшилась с 70,6 до 30,9% (табл. 3). В группах монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП отмечалось уменьшение доли пациентов с BSA \geq 3% с 47,4 до 15,8% ($p<0,05$) и с 72,7 до 9,1% ($p<0,01$) соответственно. Чистая или почти чистая кожа (BSA<3%) через 24 мес. была у 84,2% и 90,9% больных соответственно. В группе пациентов, отменивших ГИБП, статистически значимого уменьшения площади псориаза через 24 мес. достигнуто не было, хотя доля пациентов с BSA \geq 3% уменьшилась с 52 до 28%, а число пациентов с BSA<3% увеличилось с 48 до 72%. При оценке влияния характера терапии на псориазическое поражение ногтей через 2 года отмечалась статистически значимая положительная динамика в группах монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП: доля пациентов с поражением ногтей снизилась с 68,4 до 27,8% ($p<0,01$) и с 90,9 до 9,1% ($p<0,001$) соответственно. В группе пациентов, отменивших ГИБП, доля больных с поражением ногтей уменьшилась с 64 до 45,8%, но эта динамика не достигала статистической значимости.

Обсуждение

Результаты 2-летнего наблюдения пациентов с рПсА, получавших терапию в соответствии со стратегией T2T, показали ее эффективность. МАБ и ремиссия по DAPSA были достигнуты более чем у половины больных (в 58,8% и 51,5% случаев соответственно). Полученные нами данные сопоставимы с ранее представленными результатами рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) TICORA [4] и исследования РЕМАРКА [7], в котором через 1 год после начала терапии МАБ была достигнута у 65,9%, а ремиссия по DAS28 (Disease Activity Score 28) – у 56,8% из 44 больных рПсА.

Дополнительно проведенный в этой работе сравнительный анализ показал сопоставимые результаты монотерапии МТ и назначавшейся при недостаточной ее эффективности комбинации МТ с ГИБП через 1 год: МАБ наблюдалась у 62,5% и 70% больных соответственно [7].

В нашей работе проанализированы данные 68 пациентов с рПсА из исследования РЕМАРКА, доступные через 2 года после начала наблюдения. Комбинированная терапия МТ и ГИБП обеспечивала ремиссию по DAPSA несколько чаще, чем монотерапия МТ (соответственно у 90,9% и 68,4% больных), однако эти различия не достигали статистической значимости, что, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов. Частота МАБ при использовании этих двух вариантов терапии была сопоставима (81,8% и 78,9% соответственно).

Преимущество назначения ГИБП на ранней стадии ПсА показано в ряде РКИ. По данным субанализа РКИ

FUTURE 2 [10], эффективность ингибитора интерлейкина 17А секукинумаба была выше при длительности ПсА до 2 лет. В многоцентровом плацебо-контролируемом РКИ L.J.J. van Mens и соавт. [11] при использовании комбинированной терапии ингибитором фактора некроза опухоли (иФНО) α голimumабом с МТ ремиссия по DAS28 через 22 недели отмечалась в 2 раза чаще, чем на фоне монотерапии МТ (соответственно в 81% и 42% случаев). Менее выраженный ответ на терапию ГИБП и МТ получен в РКИ RESPOND, где длительность ПсА не превышала 4 лет, однако комбинация иФНО- α инфликсимаба с МТ также оказалась более эффективна, чем монотерапия МТ: МАБ отмечена у 58,9% и 24,1% пациентов соответственно [12].

В то же время в наблюдательном исследовании U. Lindström и соавт. [13] на большой выборке пациентов с ПсА (более 15 332 человек) показано, что терапия иФНО- α АДА и инфликсимабом в комбинации с МТ на 50% повышает вероятность достижения ремиссии по DAS28 в течение 1 года лечения по сравнению с монотерапией иФНО- α .

После отмены ГИБП ремиссия к 24 мес. сохранялась лишь в 24% случаев, более чем у половины больных отмечалась умеренная (16%) и высокая (40%) активность ПсА, МАБ достигли лишь треть (32%) больных, ОНАБ – 20%.

У большинства из 13 пациентов, отменивших МТ и принимавших НПВП или оставшихся без лекарственной терапии, через 24 мес. отмечалась ремиссия или низкая активность по DAPSA – у 6 (46,1%) и 3 (23,1%) соответственно. МАБ и ОНАБ достигли соответственно 8 (61,5%) и 6 (46,1%) пациентов из 13. Высокая активность по DAPSA сохранялась лишь у 1 (7,7%) больного.

Результаты настоящего исследования убедительно свидетельствуют об эффективности регулярного (каждые 3 месяца) мониторинга активности болезни и своевременной коррекции проводимой терапии. Даже среди пациентов, отменивших МТ, большинство оставались в статусе ремиссии, НАБ или МАБ. Однако отмена ГИБП привела к обострению ПсА более чем у половины (56%) больных.

У 68 наших пациентов дактилит на момент включения выявлялся в 63%, энтезит – в 48,5% случаев. Через 2 года после начала терапии отмечено существенное снижение частоты этих признаков – у 77,9% и 85,3% больных соответственно они не обнаружены. Уменьшение числа дактилитов и энтезитов по сравнению с данными исследования РЕМАРКА, в котором после 1 года лечения 44 пациентов, проводившегося с соответствием с принципом T2T, произошло статистически значимое уменьшение числа случаев дактилита у 86,4% и энтезита – у 88,6% больных.

При сравнении влияния на дактилит и энтезит различных схем терапии отмечено, что динамика этих внесуставных проявлений ПсА на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП существенно не различалась: через 2 года дактилит был полностью купирован в группах МТ и МТ+ГИБП, а энтезит отсутствовал в 89,5% и 81,8% случаев соответственно. При этом у больных, отменивших ГИБП, несмотря на статистически значимое уменьшение признаков энтезита в 80% случаев статистически значимого уменьшения числа случаев дактилита выявлено не было, и он отсутствовал только у 56% больных.

В исследовании РЕМАРКА динамика дактилита и энтезита на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+АДА через 1 год также существенно не различалась; при этом у больных, продолжавших монотерапию МТ, дактилит и энтезит через год отсутствовали в 87,5% случаев.

В целом через 2 года после начала терапии достигнуто статистически значимое уменьшение площади поражения кожи псориазом и очищение ногтей. Чистая или почти чистая кожа ($BSA < 3\%$) через 24 мес. в группах монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП была отмечена у 84,2% и 90,9% больных соответственно; доля пациентов с поражением ногтей снизилась с 68,4 до 27,8% ($p < 0,01$) и с 90,9 до 9,1% ($p < 0,001$) соответственно. В группе пациентов, отменивших ГИБП, статистически значимого уменьшения площади псориаза и поражения ногтей к 24 мес. достигнуто не было, хотя доля пациентов с $BSA \geq 3\%$ уменьшилась с 52 до 28%, а доля пациентов с поражением ногтей – с 64 до 45,8%.

Таким образом, наше исследование показало, что стратегия Т2Т в течение 2 лет позволяет достигать и поддерживать ремиссию, низкую активность и МАБ у большинства больных рПсА. Отмена ГИБП приводит к обострению ПсА у большинства больных. Анализ полученных результатов показал, что уже на ранней стадии ПсА можно выделить две группы больных: те, кто отвечает на стандартную терапию НПВП и МТ, и те, кому требуется усиление терапии ГИБП. Терапия МТ в подкожной форме была эффективна у трети пациентов рПсА, и ее отмена не приводила к ухудшению состояния больных в течение периода наблюдения.

Несмотря на очевидную эффективность стратегии Т2Т, необходимо отметить трудоемкость ее применения в реальной клинической практике. Удлинение промежутков между визитами пациентов, достигших ремиссии

или МАБ, позволит уменьшить экономические затраты и оптимизировать ведение больных.

Заключение

Стратегия Т2Т, основанная на регулярном мониторинге активности болезни и коррекции терапии при недостаточной ее эффективности, позволяет быстро достигать МАБ, ОНАБ и ремиссии по DAPSA и сохранять эти результаты в течение 2 лет более чем у половины больных рПсА и улучшает функциональное состояние больных. Сравнительный анализ результатов монотерапии МТ и назначавшейся при недостаточной ее эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП, выполненный в группе больных, которые строго придерживались схемы лечения, показал сопоставимую частоту ремиссии (90% к 68,4% больных) и МАБ (81,8% к 78,9% больных). После отмены ГИБП только у четверти (24%) больных сохранялась ремиссия и у трети (32%) – МАБ.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.) Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
2. Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmström G, Larsson PT; Psoriatic Arthritis Group of the Society for Rheumatology. The Swedish early psoriatic arthritis register – 2-year follow-up: A comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(4):668-673.
3. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
4. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): A UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489-2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
5. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
6. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
7. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):22-29. [Korotaeva TV, Loginova EY, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: Data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):22-29 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890522-29
8. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Седунова МВ, Приставский ИН, и др. Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):695-700. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Sedunova MV, Pristavskiy IN, et al. Influence of the duration of psoriatic arthritis on the achievement of remission and minimal disease activity during therapy with genetically engineered biologic drugs. Data from the all-Russian register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):695-700 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-695-700

9. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): Defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):811-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507
10. Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, et al.; FUTURE 2 study group. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):272. doi: 10.1186/s13075-018-1773-y
11. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, Nurmohamed MT, van de Sande MGH, Kok M, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):610-616. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746
12. Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al.; RESPOND investigators. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: The RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):541-548. doi: 10.1136/ard.2011.152223
13. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Glinborg B, Möller B, Ciurea A, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1410-1418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220097

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

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

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

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

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

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

Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом

Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» 15522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A

Контакты: Агафонова Екатерина Михайловна, busy89@mail.ru
Contacts: Ekaterina Mikhailovna Agafonova, busy89@mail.ru

Поступила 10.08.2022
Принята 13.09.2022

Коксит является одной из наиболее частых причин ранней инвалидизации больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА), однако терапия этого состояния не разработана.

Цель. Оценить влияние разных схем лечения на проявления коксита у пациентов с аксСпА.

Материал и методы. Включены 77 пациентов с аксСпА, соответствующих критериям ASAS 2009 (23 женщины и 54 мужчины), наблюдавшихся не менее 2 лет с клиническими и/или инструментальными признаками коксита. Их средний возраст составил $30,8 \pm 7,7$ года при средней длительности болезни $74,0 \pm 90,3$ мес. 72 (94%) больных были позитивны по HLA-B27. У всех пациентов определялся индекс BASRI hip для каждого тазобедренного сустава (ТБС). Все больные изначально были разделены на три подгруппы. В первой проводилась монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), во второй – комбинированная терапия НПВП и синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в третьей – НПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). При отсутствии эффекта от терапии и наличии показаний пациенты исследуемых подгрупп включались в подгруппу 4 и получали НПВП и/или БПВП в сочетании с ГИБП.

Результаты. Исходно монотерапия НПВП проводилась у 29, комбинированная терапия НПВП+БПВП – у 21, а НПВП+ГИБП – у 27 пациентов, причем 16 из них получали ГИБП в сочетании с БПВП. На момент включения в подгруппе 1 рентгенологические признаки коксита имелись у 6 больных (21%), в подгруппе 2 – у 3 (14%), в подгруппе 3 – у 10 (37%). За время наблюдения прогрессирование коксита отмечалось в 12 случаях (48%), а количество пациентов с суммарной стадией рентгенологического коксита (ssrK) ≥ 3 увеличилось с 4 до 40% ($p < 0,05$). К концу двухлетнего периода наблюдения в подгруппе НПВП+БПВП оставались только 8 пациентов из первоначально включенных 21. В данной подгруппе отмечалось достоверное снижение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ, $p < 0,05$), однако другой динамики не было. В подгруппе НПВП+ГИБП количество пациентов значительно увеличилось, с 27 до 44, 22 из них получали БПВП. При сравнительном анализе выявлено достоверное снижение значений *BASDAI*, *BASFI*, *ASDAS-CRP*, СОЭ и СРБ ($p < 0,05$). В данной группе число пациентов с рентгенологическим кокситом существенно не увеличилось ($p > 0,05$).

Заключение. Терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α достоверно уменьшает скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных с аксСпА в сравнении со стандартной терапией НПВП, сульфасалазином, метотрексатом.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, коксит, терапия, НПВП, БПВП, иФНО α , МРТ, УЗИ, скорость прогрессирования

Для цитирования: Агафонова Е.М., Эрдес Ш. Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):587–593.

RESULTS OF TWO-YEAR FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH COXITIS AND AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. THE EFFECT OF THERAPY ON THE PROGRESSION OF COXITIS. PART II

Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes

Coxitis is one of the most common causes of early disability in patients with axial spondyloarthritis (axSpA), but the therapy for this condition has not been developed.

Goal. to assess the effect of different treatment regimens on the manifestations of coxitis in patients with axSpA.

Material and methods. We analyzed 77 patients with axSpA (ASAS criteria 2009) (23 women and 54 men) followed for at least 2 years with clinical and/or instrumental signs of coxitis. Their average age was 30.8 ± 7.7 years with an average duration of illness of 74.0 ± 90.3 months. Positive for HLA-B27 were 72 (94%) patients. In all patients, the BASRI hip index was assessed for each HJ. The median values of laboratory indicators of inflammation of ESR and CRP were initially high (20.0 mm/h and 14.5 mg/l, respectively), but after 2 years the indicators decreased, including ESR to 8.0 mm/h, and CRP to 5.0 mg/l ($p < 0.05$), what we described in the first message. According to the study design, all patients in the group were divided into three subgroups. In the first subgroup, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were regularly taken in therapeutic doses. The second subgroup included patients who were regularly taking NSAIDs and synthetic basic anti-inflammatory drugs (DMARDs). In the third subgroup, patients were observed with a recommendation to take NSAIDs and regular administration of genetically engineered biological drugs (bDMARDs). In the absence of the effect of therapy and the presence of indications, patients of the studied subgroups were transferred to therapy, which included regular intake of NSAIDs and / or DMARDs in combination with bDMARDs.

Results: Baseline, 29 patients were included in the NSAID subgroup, 21 patients received combined therapy with DMARDs and NSAIDs, and 27 patients were treated with NSAIDs+bDMARDs, and 16 of them received them together with DMARDs. Initially, in subgroup 1, radiographic signs of coxitis were present in 6 patients (21%), in subgroup 2 – in 3 (14%), in subgroup 3 – in 10 (37%) patients.

Progression of coxitis was noted in 12 (48%), and the number of patients with $ssrK \geq 3$ increased from 4 to 40% ($p < 0.05$). By the end of the 2-year follow-up period, only 8 patients out of the initially included 21 patients in the chronic DMARD subgroup continued to be followed up. In this subgroup, a significant decrease in laboratory parameters, such as ESR

and CRP ($p < 0.05$), was obtained, but no other differences were obtained. In the NSAIDs+bDMARDs subgroup, during the two-year follow-up, the number of patients increased significantly from 27 to 44, of which 22 received DMARDs. A comparative analysis revealed a significant decrease in BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, ESR and CRP ($p < 0.05$), in this group there was no significant increase in patients with x-ray coxitis ($p > 0.05$).

Conclusion: Therapy with bDMARDs preparations significantly reduces the rate of radiographic progression of coxitis in patients with axial spondyloarthritis in comparison with standard therapy (NSAIDs, sulfasalazine, methotrexate) of this disease.

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

For citation: Agafonova E.M., Erdes Sh. Results of two-year follow-up of patients with coxitis and axial spondyloarthritis. The effect of therapy on the progression of coxitis. Part II. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):587–593 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-587-593

Мнение о возможностях терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА) резко изменилось за последнее десятилетие. В конце XX века оно было довольно пессимистично и таким больным назначались в основном симптоматические средства. Ранее врачами-ревматологами предпринимались попытки направить прогрессирование болезни (анкилоз, образование синдесмофитов) таким образом, чтобы в итоге оно приводило к окостенению в более или менее физиологическом положении.

В 1978 г. в первом отечественном справочнике по ревматологии уже была предложена трехступенчатая схема лечения анкилозирующего спондилита (АС) (поликлиника – больница – санаторий). Впервые была введена концепция поддерживающей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), правда, только на несколько месяцев после снижения активности, а также для профилактики обострений [1].

В следующих ревматологических рекомендациях (1995, 1997 гг.) также признается основная роль НПВП в лечении заболевания (даже указывается на возможную роль НПВП в замедлении прогрессирования), подчеркивается неэффективность системного применения глюкокортикоидов (ГК) и впервые предложено назначать сульфасалазин (ССЗ) при периферических проявлениях болезни [1].

В последние десятилетия прошлого века терапия АС в основном включала использование НПВП, миорелаксантов и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также различных средств физического воздействия, в основном лечебной физкультуры и многих видов физиотерапии.

В конце XX века появился новый класс препаратов, ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), клинический эффект которых при АС и других спондилоартритах был настолько выражен, что поначалу вызвал у ревматологов настоящую эйфорию [1].

Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR) и Международным обществом по изучению спондилоартритов (ASAS) в 2016 г. были опубликованы рекомендации по ведению пациентов с аксСпА [2]. В отличие от предыдущих рекомендаций в них приводится описание тактики ведения пациентов с нерентгенологическим аксСпА. В них также отдельно подчеркивается роль лечебной физкультуры как метода лечения [3].

В 2017 г. на основании рекомендаций ASAS/EULAR [2] российской группой экспертов по лечению спондилоартритов разработаны российские рекомендации по лечению аксСпА [4]. В отличие от рекомендаций ASAS/EULAR в них рассматривается терапия рецидивирующего увеита и прогрессирующего коксита.

Однако эти пункты данного алгоритма вызывают вопросы. Как выявлять коксит? Какими инструментальными методами можно подтвердить этот диагноз?

Также немаловажное значение имеет отсутствие четкого определения прогрессирующего коксита при аксСпА.

Может ли недостаточная эффективность терапии иФНО α быть связана с относительно автономным развитием процессов воспаления и прогрессирования структурных изменений при коксите? Эффективна ли стандартная терапия в отношении коксита и может ли она влиять на динамику рентгенологических изменений тазобедренных суставов (ТБС)?

В настоящее время при АС препаратами первой линии являются НПВП. В лечении аксСпА НПВП имеют большее значение, чем при ревматоидном артрите или остеоартрите, где они считаются преимущественно симптоматическими средствами [5, 6]. Однако их эффективность при воспалении ТБС у пациентов с аксСпА до сих пор точно не определена.

При ревматических заболеваниях используются препараты с различным фармакологическим действием, способные подавлять развитие воспаления [7]. Золотым стандартом для лечения ряда заболеваний в ревматологии является метотрексат (МТ), который считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях [7]. Результаты различных исследований доказывают противовоспалительный и антидеструктивный эффект МТ при хронических артритов [8–10].

По данным Кохрановского обзора 2003 г., в котором анализировались результаты рандомизируемых контролируемых испытаний за период с 1966 по 2003 г., достоверно оценить эффективность МТ при СпА пока не удалось. Кроме того, небольшое число участников, а также использование низких доз МТ в этих исследованиях не позволяют сделать однозначный вывод о его эффективности при аксСпА [10].

Единичные клинические наблюдения показывают позитивное влияние МТ на синовит ТБС, однако эффект от его долгосрочного применения ни в одном из исследований не оценивался [11].

Имеется несколько работ по применению иФНО α для лечения коксита при АС. В одной из них представлены результаты наблюдения за 56 больными АС с кокситом, получавшими МТ в комбинации с этанерцептом [12]. Через год после начала терапии отмечалось выраженное улучшение по *Harris Hip Scale (HHS)*, *BASDAI*, *BASFI*, положительная динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ ($p < 0,001$ по всем параметрам). Однако данные инструментального исследования не представлены.

В работе F. Lian и соавт. [13] анализируются результаты лечения коксита у 92 пациентов с АС, которым назначался этанерцепт в сочетании с МТ. Авторы также наблюдали значительное улучшение по *HHS*, *BASDAI*, *BASFI*, СОЭ и СРБ после 12 месяцев терапии ($p < 0,05$ для всех параметров). При этом индекс *BASRI hip* (Bath Ankylosing Spondylitis Roentgenologic Index – Hip) не изменился. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ),

синовиальный выпот первоначально имелся в 93, а через год – в 13 ТБС [13]. Другие изменения, обнаруженные при МРТ, авторами не описаны.

Третья публикация содержала данные ретроспективного исследования, в котором анализировались клинические (*BASDAI*, *BASFI*) и рентгенологические (*BASRI hip*, средняя ширина суставной щели) показатели у 23 пациентов, получавших инфликсимаб в среднем $6,0 \pm 2,5$ года. За время лечения отмечалась положительная динамика индексов *BASDAI* и *BASFI*, а ширина щели сустава по *BASRI hip* не изменилась. Авторы предположили, что иФНО α способны сдерживать структурное прогрессирование коксита при АС, однако указали, что для подтверждения этой гипотезы необходимы проспективные исследования с периодом наблюдения ≥ 2 лет [14].

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что мы до сих пор не имеем достоверной информации об эффективности стандартного лечения НПВП и иФНО α в отношении клинических проявлений коксита (боль, функция суставов), воспалительных изменений ТБС, выявляющихся при использовании различных методов визуализации, а также прогрессирования рентгенологических изменений.

Целью исследования являлась оценка влияния разных схем лечения (монотерапии НПВП, комбинации НПВП+БПВП, НПВП+БПВП+иФНО α) на проявления коксита у пациентов с аксСпА.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты лечения больных аксСпА, соответствующих критериям ASAS, 2009, имевших клинические и/или инструментальные признаки коксита и наблюдавшихся не менее 2 лет. Исходно и через 2 года после начала наблюдения пациенты прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включая МРТ и рентгенографию ТБС. У всех определялся индекс *BASRI-hip* для каждого ТБС. Методы обследования, динамика активности заболевания, функционального состояния пациентов, отдельных клинических и инструментальных проявлений описаны нами ранее [15]. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

УЗИ ТБС проводили на аппарате MyLabTwice (ESAOTE, Италия; датчик с частотой 13 МГц). Наличие выпота в полости сустава считали признаком коксита при расстоянии между сигналами от капсулы сустава до внутренней части шейки бедренной кости (ШКР) >7 мм [16].

Рентгенографию костей таза проводили в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями [17]. Все рентгенограммы ТБС оценивали независимо друг от друга два эксперта – ревматолог и рентгенолог. Для определения тяжести рентгенологических признаков поражения ТБС использовали индекс *BASRI-hip* [17]. Ранее нами был разработан показатель для оценки прогрессирования поражения ТБС [18] – суммарная стадия рентгенологического коксита (срК), которая рассчитывалась исходно и каждые 12 месяцев наблюдения путем определения суммарной стадии коксита по индексу *BASRI-hip* в левом и правом ТБС [18]. В свою очередь, для вычисления скорости прогрессирования рентгенологических изменений ТБС за

год применялась следующая формула: $\text{Ск-прК} = (\text{срК } 2 - \text{срК } 1) / \text{период наблюдения (годы)}$, где: Ск-прК – скорость прогрессирования рентгенологических проявлений коксита, срК 1 – исходное значение срК, срК 2 – конечное значение срК.

Согласно дизайну исследования все пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от терапии, которую они получали на момент начала лечения. В первой подгруппе проводилась монотерапия НПВП, во второй – НПВП+БПВП (большинство получали ССЗ, а один пациент – комбинацию ССЗ+МТ). Больные третьей подгруппы получали НПВП+ГИБП (иФНО α). Чаще применялся голимумаб, реже – инфликсимаб и адалимумаб. При отсутствии эффекта от терапии и наличии показаний пациентам исследуемых подгрупп назначались НПВП и/или БПВП в сочетании с ГИБП (подгруппа 4).

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с помощью программы Statistica 12,0 (StatSoft, США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке – медиану, минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для оценки значимости различий между анализируемыми группами применялся U-критерий Манна–Уитни.

Результаты исследования

Включено 77 больных (23 женщины, 54 мужчины). Их средний возраст составил $30,8 \pm 7,7$ года при средней длительности болезни $74,0 \pm 90,3$ мес. 72 (94%) больных были позитивны по HLA-B27. Медианы значений лабораторных показателей активности воспаления – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) – исходно были высокими (20,0 мм/ч и 14,5 мг/л соответственно). Спустя 2 года они снизились: СОЭ – до 8,0 мм/ч, СРБ – до 5,0 мг/л ($p < 0,05$). Медиана значений индекса *BASDAI* также снизилась за 2 года с 4,5 до 2,2 ($p < 0,05$). Среднее значение индекса *ASDAS-СРБ* за время наблюдения уменьшилось с $3,1 \pm 1,1$ до $1,94 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). Отмечено также уменьшение выраженности боли в ТБС. На момент включения она выявлена у 66 из 77 (86%), а через 2 года – у 48 (62%) пациентов ($p < 0,05$). На момент включения в исследование периферический артрит имели 75% из 77 больных, а через 2 года – только около 39% ($p < 0,05$). Функциональный индекс (*BASFI*) исходно составлял 3,3, а спустя 2 года снизился до 1,3 ($p < 0,05$).

Исходно монотерапию НПВП (подгруппа 1) получали 29, комбинированную терапию БПВП и НПВП (подгруппа 2) – 21, а НПВП+ГИБП (подгруппа 3) – 27 пациентов, причем 16 из них получали эти препараты совместно с БПВП. Исходно в подгруппе 1 рентгенологические признаки коксита имелись у шести (21%), в подгруппе 2 – у трех (14%), в подгруппе 3 – у десяти (37%) больных. Признаки коксита при МРТ в первой подгруппе были выявлены у 28 (97%), во второй – у 20 (95%), в третьей – у 27 (100%) пациентов. При УЗИ соответственно у 20 (69%), 16 (76%) и 24 (89%) пациентов.

При включении в исследование группы пациентов не различались по значениям СОЭ, СРБ, *BASDAI*, *ASDAS-СРБ*, количеству больных с срК ≥ 3 , признакам коксита, выявленным при МРТ, и значениям ШКР.

К концу двухлетнего периода наблюдения 25 пациентов подгруппы 1 продолжали принимать НПВП, а четверым назначен ГИБП. Прогрессирование коксита по данным рентгенографии ТБС отмечалось в 12 (48%) случаях, а количество пациентов с $cсrK \geq 3$ увеличилось с 4 до 40% ($p < 0,05$). В таблице 1 представлены основные показатели подгруппы 1 в начале наблюдения и через два года.

Следует отметить, что количество больных с признаками коксита по данным МРТ в этой подгруппе значительно снизилось ($p < 0,05$). Также на фоне проводимой терапии число пациентов с высокой активностью болезни снизилось с 53 до 40% ($p > 0,05$). Отмечалось также уменьшение клинических показателей активности, однако эта динамика не достигала статистической значимости.

Таблица 1. Результаты монотерапии НПВП, $n=25$

| Параметр | Исходно | Через два года | p |
|--|-----------------|-----------------|----------|
| $cсrK \geq 3$, n (%) | 1 (4) | 10 (40) | $< 0,05$ |
| Коксит по данным МРТ, n (%) | 25 (100) | 15 (60) | $< 0,05$ |
| Остеит, n (%) | 5 (20) | 5 (20) | $> 0,05$ |
| Синовит, n (%) | 25 (100) | 13 (52) | $< 0,05$ |
| ШКР, мм, Ме [25; 75 перцентили] | 6,8 [5,9; 7,2] | 6,2 [5,6; 7,8] | $> 0,05$ |
| СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентили] | 5,2 [1,5; 12,8] | 5,4 [0,9; 18,5] | $> 0,05$ |
| СОЭ, мм/час, Ме [25; 75 перцентили] | 12,0 [5,0; 8,0] | 10 [4,0; 26,3] | $> 0,05$ |
| ASDAS-СРБ, Ме [25; 75 перцентили] | 2,4 [2,0; 2,8] | 2,0 [1,1; 2,3] | $> 0,05$ |
| BASDAI > 4 , n (%) | 16 (53) | 10 (40) | $> 0,05$ |
| BASDAI, Ме [25; 75 перцентили] | 3,2 [2,0; 4,4] | 2,2 [1,4; 4,2] | $> 0,05$ |
| BASFI, Ме [25; 75 перцентили] | 1,0 [0,2; 1,7] | 0,8 [0,2; 2,8] | $> 0,05$ |
| Боль в ТБС по ЧРШ, Ме, [25; 75 перцентили] | 3,0 [1,0; 4,5] | 1,0 [0; 3,5] | $> 0,05$ |

К концу двухлетнего периода наблюдения в подгруппе НПВП+БПВП только восемь пациентов из 21 продолжали эту терапию, 13 добавлены иФНОα и они включены в подгруппу 4. Прогрессирование коксита отмечалось у 6 (75%) больных, а количество пациентов с $cсrK \geq 3$ увеличилось с 25 до 38% ($p > 0,05$). В подгруппе НПВП+БПВП отмечалось значимое снижение СОЭ и уровня СРБ ($p < 0,05$), однако другие параметры существенно не менялись (табл. 2). В подгруппе 2 количество пациентов с высокой активностью болезни по BASDAI (> 4), несколько уменьшилось, как и в подгруппе 1, однако незначимо.

Таблица 2. Результаты комбинированной терапии НПВП+БПВП, $n=8$

| Параметр | Исходно | Через два года | p |
|------------------------------------|------------------|----------------|----------|
| $cсrK \geq 3$ n (%) | 2 (25) | 3 (38) | $> 0,05$ |
| Коксит по данным МРТ, n (%) | 8 (100) | 6 (75) | $> 0,05$ |
| ШКР, мм, Ме [25; 75 перцентили] | 7,7 [7,4; 9,2] | 7,9 [6,7; 7,8] | $> 0,05$ |
| СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентили] | 12,3 [7,7; 22,1] | 2,0 [1,2; 5,0] | $< 0,05$ |
| СОЭ, мм/час Ме [25; 75 перцентили] | 15 [14,2; 26,3] | 6,5 [6,0; 8,5] | $< 0,05$ |

| Параметр | Исходно | Через два года | p |
|---|----------------|----------------|----------|
| ASDAS-СРБ, Ме [25; 75 перцентили] | 3,2 [1,7; 3,6] | 3,2 [2,1; 4,2] | $> 0,05$ |
| ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n (%) | 5 (63) | 5 (63) | $> 0,05$ |
| Ремиссия (ASDAS-СРБ $< 1,3$), n (%) | 1 (13) | 3 (38) | $> 0,05$ |
| BASDAI, Ме [25; 75 перцентили] | 4,9 [3,8; 5,9] | 5,0 [3,5; 5,6] | $> 0,05$ |
| BASDAI > 4 , n (%) | 5 (63) | 3 (38) | $> 0,05$ |
| BASFI, Ме [25; 75 перцентили] | 2,2 [0,8; 4,5] | 2,4 [0,9; 2,9] | $> 0,05$ |
| Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25; 75 перцентили] | 4 [2; 5] | 4 [2; 5] | $> 0,05$ |

В подгруппе НПВП+ГИБП в ходе двухлетнего наблюдения (табл. 3) прогрессирование коксита отмечалось у 12 (44%) больных, а количество пациентов с $cсrK \geq 3$ увеличилось с 37 до 67% ($p \geq 0,05$). Выявлено достоверное снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ и уровня СРБ ($p < 0,05$). Количество пациентов с признаками активного коксита по данным МРТ тоже снизилось ($p < 0,05$), а число пациентов с рентгенологическими признаками коксита существенно не увеличилось ($p > 0,05$).

Таблица 3. Результаты комбинированной терапии НПВП+ГИБП, $n=27$

| Параметр | Исходно | Через два года | p |
|---|-------------------|------------------|----------|
| $cсrK \geq 3$, n (%) | 10 (37) | 18 (67) | $> 0,05$ |
| Коксит по данным МРТ, n (%) | 27 (100) | 19 (70) | $< 0,05$ |
| ШКР, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 7,9 [7,0; 8,2] | 7,2 [6,1; 8,3] | $< 0,05$ |
| СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 23,7 [8,4; 56,0] | 6,0 [1,0; 17,3] | $< 0,05$ |
| СОЭ, мм/час, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 25,0 [15,0; 38,0] | 15,0 [5,0; 35,2] | $< 0,05$ |
| ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 3,5 [2,4; 4,7] | 2,0 [1,0; 2,4] | $< 0,05$ |
| ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n (%) | 22 (82) | 12 (44) | $< 0,05$ |
| Ремиссия (ASDAS-СРБ $< 1,3$), n (%) | 3 (11) | 9 (33) | $< 0,05$ |
| BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 4,7 [4,2; 6,9] | 2,2 [2,0; 3,7] | $< 0,05$ |
| BASDAI > 4 , n (%) | 22 (82) | 3 (11) | $< 0,05$ |
| BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 4,0 [2,0; 6,5] | 1,9 [0,9; 2,9] | $< 0,05$ |
| Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 4,0 [2,0; 6,0] | 2,5 [0; 4,0] | $< 0,05$ |

В группе больных, которым был добавлен к лечению ГИБП (табл. 4), прогрессирование коксита отмечалось в 13 (76,5%) случаях, а количество пациентов с $cсrK \geq 3$ увеличилось с 24 до 100% ($p < 0,05$). На момент включения все больные имели высокую активность заболевания. На фоне лечения наблюдалось значимое снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ и уровня СРБ ($p < 0,05$). Следует также отметить, что количество пациентов с активным кокситом по данным МРТ несколько снизилось ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика основных показателей в группе больных, которым был добавлен к лечению ГИБП, n=17

| Параметр | Исходно | Через два года | p |
|---|-------------------|------------------|-------|
| СсрК \geq 3, n (%) | 4 (24) | 17 (100) | <0,05 |
| Коксит по данным МРТ, n (%) | 17 (100) | 14 (82) | >0,05 |
| ШКР, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 7,2 [6,4; 8,0] | 7,2 [6,3; 9,6] | >0,05 |
| СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 23,7 [8,4; 51,6] | 8,0 [4,0; 18,9] | <0,05 |
| СОЭ, мм/час, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 20,0 [10,0; 46,0] | 15,0 [6,5; 20,0] | <0,05 |
| ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 3,4 [2,6; 4,5] | 2,4 [1,0; 2,4] | <0,05 |
| ASDAS-СРБ \geq 2,1, n (%) | 17 (100) | 7(41) | <0,05 |
| Ремиссия (ASDAS-СРБ<1,3), n (%) | 0 | 5 (29) | <0,05 |
| BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 5,35 [3,5; 7,0] | 2,2 [1,5; 5,0] | <0,05 |
| BASDAI>4, n (%) | 17 (100) | 6 (35) | <0,05 |
| BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 4,3 [0,9; 5,9] | 2,8 [0,7; 2,8] | <0,05 |
| Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 4,0 [2,0; 8,0] | 2,0 [0; 4,0] | <0,05 |

В группе НПВП после двух лет наблюдения медиана ссрК увеличилась на 3, в группе НПВП+БПВП – на 3,5, а в группе НПВП+ГИБП – на 2 балла (табл. 5). Значимое повышение ссрК наблюдалось в группе 4, где ее медиана увеличилась с 2 до 4 ($p<0,05$).

Таблица 5. Динамика ссрК, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Группа | Исходно | Через два года | p |
|----------|-------------|-------------------|-------|
| 1 (n=25) | 0 [0; 2] | 3 [0; 3] | >0,05 |
| 2 (n=8) | 0 [0; 3,25] | 3,50 [1,75; 4,25] | >0,05 |
| 3 (n=27) | 2 [0; 4] | 4 [2; 4] | >0,05 |
| 4 (n=17) | 2 [2; 4] | 4 [4; 4] | <0,05 |

Динамика рентгенологического прогрессирования коксита

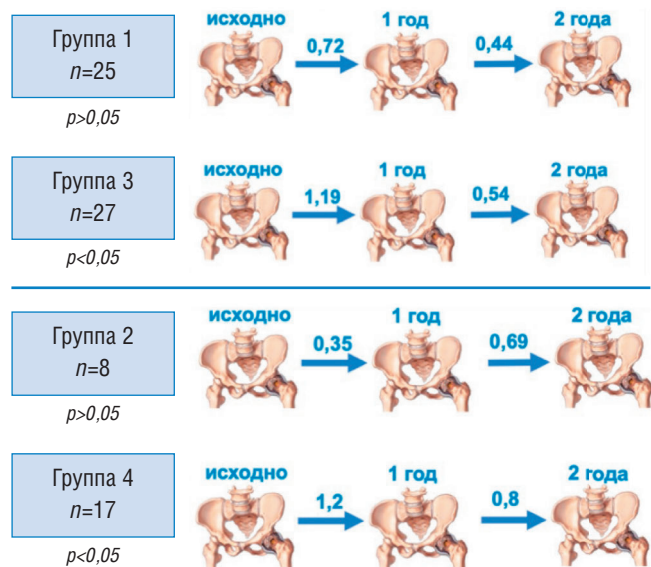


Рис. 1. Динамика скорости рентгенологического прогрессирования коксита

В группе 1 медиана Ск-прК в первый год наблюдения – 0,72, а во второй год – 0,44 балла/год ($p>0,05$, рис. 1), в группе 2 – 0,35 и 0,69 балла/год ($p>0,05$), в группе 3 – 1,19 и 0,54 балла/год ($p<0,05$), в группе 4 – 1,2 и 0,8 балла/год ($p<0,05$) соответственно.

Таким образом, терапия препаратами иФНО α достоверно уменьшает скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных с аксСпА в сравнении со стандартной терапией (НПВП, сульфасалазин, метотрексат) данного заболевания.

Обсуждение

Лечение коксита до сих пор остается сложной задачей. Большинство БПВП неэффективны при коксите или оказывают влияние только на отдельные его проявления [19]. МТ считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний [20]. По данным ряда работ, применение МТ не оказывало существенного воздействия на периферический артрит при АС [4]. В то же время результаты других исследований показали, что МТ может в значительной степени и относительно быстро уменьшать количество рецидивов артрита и увеита [21]. В нашем исследовании эффективность БПВП также не была доказана. К сожалению, изучению эффективности ГИБП при АС с кокситом посвящено мало работ. В большинстве из них была зафиксирована положительная динамика не только индексов активности, но и функциональных тестов, что нашло подтверждение и в настоящей работе. Так, в недавно проведенном многоцентровом исследовании эффективности голимумаба (Go-Cox) в лечении коксита было показано улучшение функциональных возможностей пациентов, оцениваемых по индексам BASFI и BASMI, а также снижение активности АС по BASDAI [22].

В китайском исследовании, кроме того, было показано, что у пациентов с кокситом на фоне терапии ГИБП [23] уже через 13 недель значительно уменьшается внутрисуставной выпот и значимо уменьшается гиперплазия синовиальной оболочки, что было подтверждено и в нашем исследовании.

Полученные нами данные об эффективности БПВП и ГИБП при АС требуют дальнейшего изучения. Следует отметить, что комбинированная терапия НПВП, БПВП и иФНО α дает достаточно быстрый положительный эффект в отношении воспалительных изменений ТБС по данным МРТ, что не отмечено при рентгенологическом обследовании. Возможно, отрицательная динамика, наблюдавшаяся в группе 4, несмотря на применение комбинированной терапии, связана с длительностью течения коксита и плохим контролем активности заболевания в дебюте. Можно предположить, что так называемое окно возможностей было упущено, тогда как при своевременном начале терапии ГИБП необратимые изменения в ТБС не возникают. Таким образом, в дальнейшем необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с целью получения достоверных данных о влиянии на коксит БПВП, а также комбинированной терапии БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП.

Вывод

Терапия иФНО α позволяет замедлить скорость прогрессирования коксита и обеспечивает низкую активность болезни у пациентов с аксСпА.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы 1021051503111-9 РК 122040400031-5 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):686–695 [Erdes SF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686–695 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, 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
3. Эрдес ШФ. Стратегия «Лечение до достижения цели». *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):251–253. [Erdes SF. “Treat-to-target” (t2t) strategy in spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):251–253 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-251-253
4. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–484. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, all-russian public organization «the association of rheumatology of russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474–484 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2017-474-484
5. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol*. 1976;5(1):60–64.
6. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756–1765. doi: 10.1002/art.21054
7. Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.)].
8. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *Русский медицинский журнал*. 2000;9:372–376. [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2000;9:372–376 (In Russ.)].
9. Chen J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004524.pub4/epdf/abstract> (Date accessed: 2020).
10. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(2):129–138. doi: 10.1093/rheumatology/kei171
11. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):452–455. [Dubinina TV, Demina AB, Erdes SF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: are there prospects? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):452–455 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455
12. Wang D, Ma L, Wu D. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):531–532. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.023
13. Konsta M, Sfrikakis PP, Bournia VK, et al. Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1229–1232. doi: 10.1007/s10067-013-2263-x
14. Li J, Wang X, Han Z, et al. Dose reduction of recombinant human tumor necrosis factor inhibitors (etanercept) can be effective in ankylosing spondylitis patients with synovitis of the hip in a Chinese population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):510–515. doi: 10.1177/0394632016656013
15. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш. Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом в ходе двухлетнего наблюдательного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):38–44. [Agafonova EM, Erdes S. Relationship between different methods of visualization of hip joint lesions in patients with axial spondyloarthritis during a two-year observational study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):38–44 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-38-44
16. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):417–422. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417–422 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
17. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175–181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175–181 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
18. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):716–721. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):716–721 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721
19. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ, Румянцева ОАС-мирнов АВ, Пушкова ОВ, Эрдес ШФ. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита

- у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):56–63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, Rummyantseva OA, Smirnov AV, Pushkova OV, Erdes SF. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):56–63 (In Russ)].
20. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):44–49. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
21. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):43–48. [Dubinina TV, Erdes SF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43–48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415
22. Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом – исследование GO-COX. Предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):307–311. [Erdes S, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):307–311 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-307-311
23. Li J, Wang X, Han Z, et al. Dose reduction of recombinant human tumor necrosis factor inhibitors (etanercept) can be effective in ankylosing spondylitis patients with synovitis of the hip in a Chinese population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):510–515. doi: 10.1177/0394632016656013

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

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

Интраоперационная картина поражения тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите: данные ретроспективного анализа

А.О. Дубинин, А.Э. Храмов, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, Е.И. Бялик

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, Kashirskoe highway, 34A

Контакты: Дубинин Алексей Олегович, dr.dubinin@mail.ru
Contacts: Aleksey Dubinin, dr.dubinin@mail.ru

Поступила 29.08.2022
Принята 13.09.2022

В российской популяции больных анкилозирующим спондилитом (АС) частота клинических проявлений (боль и ограничение функций) коксита достигает 56%. Тотальное эндопротезирование (ТЭ) тазобедренного сустава (ТБС) во многих случаях может быть единственным методом, позволяющим облегчить страдания больного. Для оценки структурных изменений ТБС при АС широко используются рентгенография и магнитно-резонансная томография. Однако они не позволяют в полной мере описать прижизненные изменения этих суставов.

Цель исследования: изучить внешние изменения головок бедренных костей (ГБК) и вертлужных впадин во время проведения ТЭ ТБС у больных АС.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены 170 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2020 г. Всем пациентам в плановом порядке было выполнено ТЭ ТБС. Большинство из них были лица мужского пола (80,6%). Средний возраст больных составил $38,1 \pm 11,3$ года, продолжительность болезни с момента появления первых симптомов – $17,0 \pm 8,5$ года, длительность боли в ТБС до проведения ТЭ – $7,4 \pm 4,8$ года. Оценка макроскопических изменений ГБК и вертлужных впадин проводилась интраоперационно.

Результаты и обсуждение. Протрузия вертлужных впадин выявлялась у 108 (63,5%) пациентов, кисты – у 65 (38,2%). Заполнение вертлужной впадины грануляционной тканью было зафиксировано у 155 (91,2%) больных, наличие остеофитов по ее краям – у 153 (90%). Хрящ в области вертлужной впадины полностью отсутствовал у 122 (71,8%). Деформация ГБК определялась в 98,2% случаев, эрозирование в 46,4%. Хрящ на ГБК полностью отсутствовал у 130 (76,5%) больных. У 119 (70%) пациентов обнаружены макроскопические признаки остеонекроза (ОН) ГБК. У 79 (46,4%) больных имелся анкилоз ТБС, в том числе фиброзный – у 77,2%, костный – у 22,8%.

Заключение. У больных АС потребность в проведении ТЭ ТБС возникала в среднем через $7,4 \pm 4,8$ года от момента появления клинических признаков коксита. В 70% случаев макроскопическая картина поражения ТБС характеризовалась развитием ОН ГБК, у большинства пациентов отсутствием хряща в области вертлужных впадин и ГБК в местах наибольшей нагрузки на него, практически в половине случаев – анкилозом ТБС, преимущественно фиброзным (77,2%).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, тазобедренный сустав, коксит, тотальное эндопротезирование

Для цитирования: Дубинин А.О., Храмов А.Э., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Бялик Е.И. Интраоперационная картина поражения тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите: данные ретроспективного анализа. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):594–598.

INTRAOPERATIVE PICTURE OF HIP JOINT LESION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: DATA FROM A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Aleksey O. Dubinin, Alexander E. Khramov, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Evgeny I. Bialik

In population of Russian patients with ankylosing spondylitis (AS), the frequency of clinical manifestations (pain and limitation of functions) of coxitis reaches 56%. Total hip arthroplasty (THA) can be considered as the only alternative that can relieve the suffering of the patient. Radiography and magnetic resonance imaging are widely used methods for assessing structural damage to the hip joint in AS. However, at the moment these methods can't allow us to fully describe the lifetime changes of these joints.

The aim of the study: to analyze the external changes of the femoral heads (FH) and acetabulums during the THA in patients with AS.

Materials and methods. The retrospective study included 170 patients with a reliable diagnosis of AS, who met the modified New York criteria of 1984, who were treated in the traumatological and orthopedic department of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period from 1998 to 2020, all patients underwent THA as planned. Most of them were male (80.6%). The average age of patients was 38.1 ± 11.3 years and the average duration of the disease since the onset of the first symptoms was 17.0 ± 8.5 years. The duration of pain in hip joints before performing THA is 7.4 ± 4.8 years. The assessment of macroscopic changes in the FH and acetabulum was performed intraoperatively.

Results and discussion. Acetabulum protrusion was detected in 108 (63.5%) patients, bone cysts – in 65 (38.2%). Filling of acetabulum with granulation tissue was recorded in 155 (91.2%) patients, presence of osteophytes on its edges – in 153 (90%). Cartilage in the acetabulum was completely absent in 122 (71.8%) patients. FH deformation was detected in 98.2% of cases, erosion in 46.4%. Cartilage on FH was completely absent in 130 (76.5%) patients. In 119 (70%) patients, macroscopic signs of osteonecrosis of FH were found. 79 (46.4%) patients had ankylosis of the hip joint, including fibrous ankylosis – in 77.2% of patients and bone ankylosis – in 22.8%.

Conclusion. In patients with AS, the necessity for THA occurs on average after 7.4 ± 4.8 years from the moment of the appearance of first clinical signs of coxitis. In 70% of cases, the macroscopic picture of hip joint lesion was characterized by the development of Avascular necrosis of the femur head (AVNFH), in most patients there was no cartilage in the most loaded segments of acetabulum and FH, in almost half of cases – ankylosis of hip joint and mainly fibrous (77.2%).

Keywords: ankylosing spondylitis, hip joint, coxitis, total endoprosthetics, THA

For citation: Dubinin A.O., Khramov A.E., Dubinina T.V., Ilinykh E.V., Bialik E.I. Intraoperative picture of hip joint lesion in ankylosing spondylitis: data from a retrospective analysis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):594–598 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-598

Коксит является одним из часто встречающихся клинических признаков анкилозирующего спондилита (АС). По данным различных авторов, распространенность клинических симптомов поражения тазобедренных суставов (ТБС) при АС составляет от 24 до 36%, а частота его рентгенологических изменений колеблется от 9 до 22% [1]. В российской популяции больных АС частота клинических проявлений коксита (боль и ограничение функций) достигала 56% [2]. Отмечено, что более чем в половине случаев он носит двусторонний характер [2, 3]. Вовлечение ТБС в воспалительный процесс рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор. Считается, что при коксите практически не встречается легкого течения АС [4, 5]: как правило, определялись более высокие значения индекса BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), более тяжелые структурные изменения позвоночника, ограничение подвижности в шейном и поясничном отделах [6], которые, в конечном счете, привели больных к инвалидности в молодом возрасте [7]. Пациенты с выраженными структурными изменениями ТБС испытывают невыносимую боль, скованность, нарушение функции суставов и плохо реагируют на консервативное лечение. Согласно рекомендациям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) и EULAR (the European Alliance of Associations for Rheumatology) в этой ситуации тотальное эндопротезирование (ТЭ) ТБС может быть рассмотрено в качестве единственной альтернативы, способной облегчить страдания больного [8]. Доля пациентов, перенесших операцию по замене ТБС, составляет от 5 до 8%, почти в половине случаев она проводится на обоих суставах [4]. При длительности АС больше 30 лет от 12 до 25% больных имеют эндопротез хотя бы одного ТБС [5].

В настоящее время рентгенография по-прежнему широко используется для оценки структурных повреждений ТБС при АС [4, 5, 9]. Поэтому ранее проведенные исследования, посвященные изучению коксита при данном заболевании, в основном были сосредоточены на изучении рентгенологических изменений этих суставов [9]. Доказательство роли магнитно-резонансной томографии (МРТ) в обнаружении острого воспаления и предсказании структурного прогрессирования изменений аксиального скелета способствовало всплеску интереса к ее применению в качестве инструмента ранней диагностики коксита при АС [10, 11]. Было показано, что более чем у 70% пациентов с АС и клиническими признаками поражения ТБС при МРТ выявлялись такие изменения, как синовит, остеоит головки бедренной кости (ГБК) или вертлужной впадины, эрозии костей. Тем не менее на сегодняшний день можно констатировать, что маркеры раннего коксита не определены, так же как не существует и общепринятого индекса для оценки изменений ТБС по данным МРТ, а методы визуализации

не позволяют в полной мере описать структурные повреждения этих суставов.

Несмотря на то что ТЭ ТБС характеризуется хорошими результатами, выявление факторов, определяющих отрицательные исходы оперативного лечения, в том числе связанных с неполным восстановлением функции, исчезновением боли и удовлетворенностью пациентов, имеет большое практическое значение. Широкое внедрение хирургических методов лечения суставной патологии значительно упростило получение образцов костной ткани, в частности ГБК, для их последующего исследования. Учитывая отсутствие неинвазивных методов, позволяющих детально охарактеризовать повреждения структур ТБС, была поставлена **цель:** изучить внешние изменения ГБК и вертлужных впадин во время проведения ТЭ ТБС у больных АС.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование были включены 170 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2020 г., всем пациентам в плановом порядке было выполнено ТЭ ТБС. Большинство из них были лица мужского пола (80,6%). Средний возраст больных при проведении ТЭ ТБС составил $38,1 \pm 11,3$ года, на момент дебюта заболевания и установления диагноза – $20,7 \pm 8,4$ и $27,6 \pm 9,2$ года соответственно. Ювенильное начало АС отмечалось у 70 (41,2%) больных, средняя продолжительность болезни с момента появления первых симптомов – $17,0 \pm 8,5$ года. Средняя задержка установления диагноза достигала $6,8 \pm 5,8$ года. Длительность боли в ТБС до проведения ТЭ ТБС – $7,4 \pm 4,8$ года. Низкую активность заболевания по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) на момент оперативного лечения имели 82,9% больных, высокую – 17,1%. У большинства (73,5%) пациентов выявлялась 4 стадия сакроилиита (СИ), у 24,7 и 1,7% – 3 и 2 стадии соответственно. Нестероидные противовоспалительные препараты получали 61,7% пациентов, сульфасалазин – 20,6%, метотрексат – 7,7%, глюкокортикоиды (ГК) внутрь – 8,8%, генно-инженерные биологические препараты – 31,1% (n=53).

Оценка макроскопических изменений ГБК и вертлужных впадин проводилась интраоперационно, учитывались следующие изменения: внешний вид хряща, наличие остеофитов, кист, эрозий, остеонекроза (ОН, на распиле ГБК в сагиттальной плоскости), грануляций, анкилоза. Степень выраженности вторичного коксартроза определялась на обзорной рентгенограмме таза в прямой проекции по классификации J. Kellgren и J. Lawrence [12],

дополнительно учитывалось наличие протрузии вертлужных впадин.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы STATISTICA (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2014) версия 12.0 в среде WINDOWS с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты

За анализируемый период было выполнено 2598 ТЭ ТБС при различных ревматических заболеваниях, в том числе больным АС – 170 (6,5%). Перед проведением оперативного лечения у 86% пациентов с АС имелись рентгенологические признаки вторичного коксартроза III, у остальных – IV стадии. Характеристика изменений, выявленных при рентгенографии таза и во время операции представлена в таблице и на рисунках 1–3.

Таблица. Характеристика изменений, выявлявшихся при рентгенологическом исследовании и оперативном вмешательстве ($n=170$)

| Изменения | Частота % | |
|---------------------------------------|--------------------|------|
| | Вертлужные впадины | ГБК |
| Протрузия | 63,5 | НП |
| Деформация | НП | 98,2 |
| Полное отсутствие суставного хряща | 71,8 | 76,0 |
| Частичное отсутствие суставного хряща | 6,5 | 11,0 |
| Хондромалиция | 21,7 | 13,0 |
| Остеофиты | 90,0 | НП |
| Грануляции | 91,2 | НП |
| Анкилоз | 46,4 | |
| фиброзный/костный | 77,2/22,8 | |
| Кисты | 38,2 | |
| единичные/множественные | 78,5/21,5 | НП |
| Эрозии | НП | 47,0 |
| Остеонекроз | НП | 70,0 |

Примечание: НП – неприменимо.

Протрузия вертлужных впадин выявлялась у 108 (63,5%) пациентов, кисты – у 65 (38,2%), в том числе единичные – в 78,5% случаев, множественные – в 21,5%. Заполнение вертлужных впадин грануляционной тканью было зафиксировано у 155 (91,2%) больных (рис. 1), наличие остеофитов по их краям – у 153 (90%). Хрящ в области вертлужных впадин полностью отсутствовал в местах наибольшей нагрузки у 122 (71,8%) пациентов, у остальных наблюдалось его частичное отсутствие или хондромалиция. Деформация ГБК определялась в 98,2% случаев, при этом вследствие ОН – в 76,6%. Эрозии ГБК выявлены у 79 (46,4%) пациентов. Хрящ на ГБК в местах наибольшей нагрузки полностью отсутствовал у 130 (76,5%) больных (рис. 2), у остальных наблюдалось его частичное отсутствие или хондромалиция. У 119 (70%) пациентов обнаружены макроскопические признаки ОН ГБК (рис. 3). У 79 (46,4%) больных имелся анкилоз ТБС, в том числе фиброзный – у 77,2%, костный – у 22,8%.

Обсуждение

Результаты ранее проведенных работ свидетельствуют о большей потребности в ТЭ ТБС при АС по сравнению с общей популяцией [13]. Был выявлен ряд факторов, которые значительно увеличивали риск не только тяжелого поражения ТБС, но и ТЭ ТБС. Показано, что пациенты с ювенильным началом (возраст на момент дебюта заболевания <16 лет) имели самый высокий риск развития коксита и последующей необходимости в операции по замене ТБС [4, 6]. Длительность заболевания также рассматривается как одна из основных причин, приводящих пациентов к оперативному лечению. При этом риск вовлечения ТБС при 10-летней продолжительности заболевания оценивался в 40% [6]. Кроме того, в качестве факторов риска отмечаются наличие энтезитов и периферического артрита, выраженные структурные изменения позвоночника, приводящие к нарушению его подвижности, ограничение объема движений в ТБС, а также задержка диагностики АС и низкий социальный статус больных [4, 6, 14]. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве исследований среди пациентов с АС, перенесших ТЭ ТБС, преобладали лица мужского пола (от 67 до 84%) [4, 15], что, по-видимому, в целом согласуется с более тяжелыми структурными повреждениями аксиального скелета у мужчин при этом заболевании. Собственные данные сходны с результатами

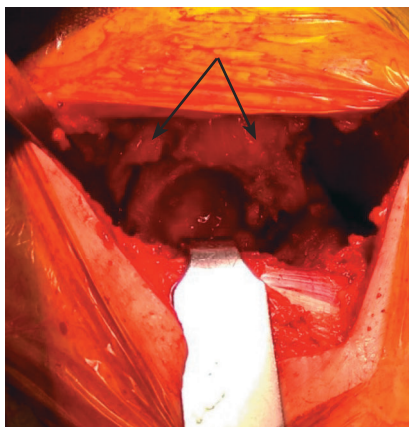


Рис. 1. Заполнение вертлужной впадины грануляционной тканью

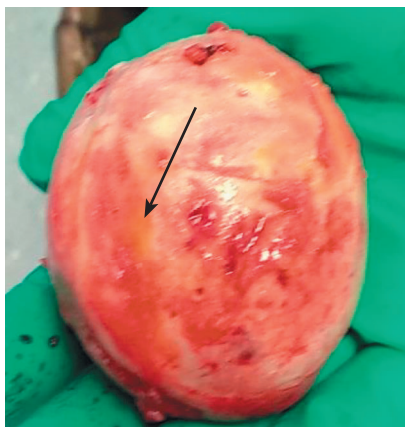


Рис. 2. Полное отсутствие хряща ГБК в местах наибольшей нагрузки

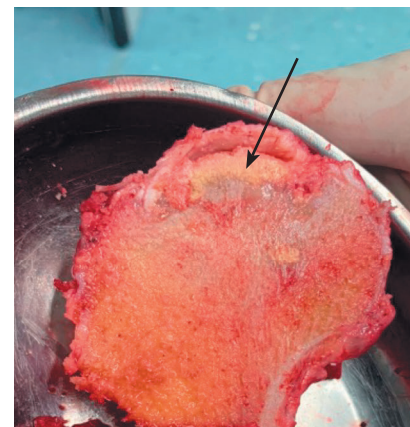


Рис. 3. ОН ГБК (распил ГБК в сагиттальной плоскости)

предшествовавших работ. Так, в нашей когорте больных большинство (80,6%) составляли мужчины, ювенильное начало встречалось в 41,2% случаев, средняя продолжительность болезни превышала 10 лет, а средняя задержка в постановке диагноза достигала практически 7 лет.

Потребность в проведении ТЭ ТБС возникла в среднем через $7,4 \pm 4,8$ года от момента появления клинических признаков коксита. У. Saglam и соавт. [16] обнаружили взаимосвязь между возрастом на момент постановки диагноза АС (<30 лет) и на момент проведения ТЭ ТБС ($p < 0,05$): чем моложе были пациенты при установлении диагноза, тем меньше был их возраст при замене ТБС. Это подтверждено и в нашем исследовании: средний возраст больных на момент установления диагноза был <30 лет, а на момент проведения оперативного лечения – <40 лет.

Исходно у всех анализируемых пациентов имелось выраженное структурное поражение ТБС, соответствовавшее рентгенологическим признакам вторичного коксартроза III или IV стадии. Протрузия вертлужных впадин выявлялась в 63,5% случаев, остеофиты по их краям – в 90%, а деформация ГБК – в 98,2%. У подавляющего числа больных (91,2%) вертлужные впадины были заполнены грануляционной тканью, что отражает интенсивность перенесенного воспалительного процесса. Обращала на себя внимание высокая частота (более 70%) полной потери хряща в области вертлужной впадины и ГБК в местах наибольшей нагрузки на него, в остальных случаях наблюдалось его частичное отсутствие или хондромалиция. Также часто обнаруживались макроскопические признаки ОН ГБК. У 46,4% пациентов имелся анкилоз ТБС, преимущественно фиброзный (77,2%), практически у каждого пятого (22,8%) он был костным. Нам трудно было сравнивать полученные результаты, т.к. ранее интраоперационно внешний вид вертлужных впадин и ГБК не описывался. Однако в ряде работ есть указания на схожие рентгенологические изменения ТБС. А.В. Joshi и соавт. [17] на предоперационных рентгенограммах костный анкилоз визуализировали в 42 (23,2%) ТБС, протрузию вертлужной впадины – в 37 (20,4%), концентрическое сужение суставной щели – в 77 (42,5%). В исследовании турецких авторов [16] рентгенологические признаки костного анкилоза выявлялись в 35% случаев, а протрузия вертлужной впадины – в 17%. В то же время в одной из работ частота анкилоза и протрузии вертлужных впадин была более низкой – 6 и 7% соответственно, что может объясняться меньшей длительностью коксита (5,6 лет), чем в нашей когорте пациентов [18].

Сведений о частоте развития ОН ГБК у больных АС крайне мало. Тем не менее по результатам многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в Китае, в котором было проанализировано 6395 случаев ОН ГБК, у 24,1% больных он был связан с лечением ГК. Среди пациентов с ГК-индуцированным ОН ГБК 482 (41,16%) имели различные аутоиммунные заболевания, наиболее распространенным из которых была системная красная волчанка (18,53%), доля АС составила 1,11% [19]. По собственным данным, количество пациентов с АС, получавших ГК, было небольшим – 8,8%, в связи с этим гормональная терапия не может рассматриваться как основная причина высокой частоты (70%) ОН ГБК в нашей когорте больных. В то же время высокую встречаемость описанных структурных повреждений вертлужных впадин и ГБК у пациентов с тяжелым поражением ТБС можно объяснить результатами иммуногистохимического исследования ГБК при АС, которые

продемонстрировали, что, в отличие от классических изменений в позвоночнике, коксит не приводит к образованию новой костной ткани, а сопровождается деструкцией костных структур [6, 20]. Более того, было обнаружено увеличение плотности микрососудов в местах острого воспаления, как на границе раздела кости и хряща, так и в субхондральных отделах костного мозга. Наличие таких изменений позволяет предположить, что неоангиогенез является важной частью местной иммунновоспалительной реакции, а ангиогенные факторы, например такие, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, могут способствовать деструкции суставов за счет прямой стимуляции остеокластов [20]. Мы не исключаем, что различия между данными инструментального обследования и макроскопической картиной интраоперационных изменений структур ТБС связаны с недостаточной чувствительностью методов визуализации и, как следствие, их некорректной интерпретацией. Косвенно наши предположения подтверждают выводы, сформулированные по итогам работы Д.Л. Алексеева и соавт. [21], которые сравнили рентгенологические и морфологические методы исследования при ОН ГБК у больных ювенильным идиопатическим артритом: деструктивные повреждения ТБС, описываемые по данным рентгенографии и МРТ как ОН ГБК, характеризовались более разнообразными гистологическими нарушениями.

Проведение ТЭ ТБС больным АС нередко является сложной (с технической точки зрения) задачей, что связано с рядом факторов: трудностями при анестезии, вызванными деформациями позвоночника, анкилозом его суставов, синдесмофитами или обызвествлением продольной связки; затруднением доступа к ТБС из-за наличия анкилоза сустава и/или контрактуры мышц бедра; повышенного риска некорректного расположения имплантата из-за неправильного положения таза в сагиттальной плоскости, а также переломов вследствие остеопороза и др. [14]. Все перечисленные причины могут влиять на послеоперационные исходы и удовлетворенность пациентов результатами оперативного лечения. Кроме того, было показано, что при наличии склероза вертлужной впадины удовлетворенность ТЭ ТБС была выше, тогда как при его отсутствии – ниже. По мере увеличения эрозивных изменений ГБК значительно увеличивалось время, необходимое на восстановление самостоятельной ходьбы без костылей после ТЭ ТБС [15].

Таким образом, для прогнозирования результатов операции и времени функционального восстановления, а также для улучшения удовлетворенности больных исходами лечения необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение патоморфологических изменений, происходящих в ТБС при АС, сравнение их с данными широко применяемых методов инструментального обследования.

Заключение

У больных АС потребность в проведении ТЭ ТБС возникла в среднем через $7,4 \pm 4,8$ года от момента появления клинических признаков коксита. В 70% случаев макроскопическая картина поражения ТБС характеризовалась развитием ОН ГБК, у большинства пациентов отсутствием хряща в области вертлужных впадин и ГБК в местах наибольшей нагрузки на него, практически в половине случаев – анкилозом ТБС, преимущественно фиброзным (77,2%).

Дальнейшее комплексное изучение повреждений ТБС при АС будет способствовать пониманию патогенетической природы коксита при данном заболевании.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических,

клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

Исследователи 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

- Jeong H, Eun YH, Kim IY, et al. Characteristics of hip involvement in patients with ankylosing spondylitis in Korea. *Korean J Intern Med.* 2017;32(1):158–164. doi: 10.3904/kjim.2015.229
- Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):44–49. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, Smirnov AV, Erdes SF. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):44–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
- Bangjian H, Peijian T, Ju L. Bilateral synchronous total hip arthroplasty for ankylosed hips. *Int Orthop.* 2012;36(4):697–701. doi: 10.1007/s00264-011-1313-8
- Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, et al; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):73–81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
- Vander Cruyssen B, Vastesaegeer N, Collantes-Estévez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):448–454. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620e04
- Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):3–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298
- Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(4):417–422. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):417–422 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch Fvd, 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
- Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):500–505. [Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes ShF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):500–505 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505
- Han Q, Zheng Z, Zhang K, et al. A Comprehensive Assessment of Hip Damage in Ankylosing Spondylitis, Especially Early Features. *Front Immunol.* 2021;12:668969. doi: 10.3389/fimmu.2021.668969
- Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(6):716–721. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, Erdes ShF. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(6):716–721 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721
- Kellgren JH, Jeffrey M, Ball J. Atlas of standard radiographs. Vol 2. Oxford: Blackwell Scientific, 1963.
- Hawley S, Sacks S, Bowness P, Prieto-Alhambra D. Incidence of Total Hip and Knee Replacement in UK Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1334–1336. doi: 10.3899/jrheum.171387
- Putnis SE, Wartemberg GK, Khan WS, Agarwal S. A Literature Review of Total Hip Arthroplasty in Patients with Ankylosing Spondylitis: Perioperative Considerations and Outcome. *Open Orthop J.* 2015;9:483–488. doi: 10.2174/1874325001509010483
- Man S, Ji X, Zhang L, et al. Effects of types and degrees of ankylosing spondylitis hip structural damages on post-total hip arthroplasty outcome measurements. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(46):e23174. doi: 10.1097/MD.00000000000023174
- Saglam Y, Ozturk I, Cakmak MF, et al. Total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: Midterm radiologic and functional results. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50(4):443–447. doi: 10.1016/j.aott.2016.06.010
- Joshi AB, Markovic L, Hardinge K, Murphy JC. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: an analysis of 181 hips. *J Arthroplasty.* 2002;17(4):427–433. DOI: 10.1054/arth.2002.32170
- Hamdi W, Alaya Z, Ghannouchi MM, et al. Associated risk factors with worse functional prognosis and hip replacement surgery in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2012;79(1):94–96. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.021
- Cui L, Zhuang Q, Lin J, et al. Multicentric epidemiologic study on six thousand three hundred and ninety five cases of femoral head osteonecrosis in China. *Int Orthop.* 2016;40(2):267–276. doi: 10.1007/s00264-015-3061-7
- Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1805–1813. doi: 10.1002/art.21907
- Alexeev D, Nikishina I, Smirnov A., et al. Osteonecrosis of the femoral heads inpatients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: comparison of the results of radiological and morphological methods. *Pediatric Rheumatology* 2011;9 (Suppl 1):134. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P134

Дубинин А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9070-8525>

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

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

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Храмов А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2198-1229>

Случай успешного применения сарилумаба при вторичном амилоидозе почек у пациентки с ревматоидным артритом

Л.А. Смирнова, О.В. Симонова, Е.Н. Сухих, А.О. Шилиева

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
610998, Российская Федерация, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112

Kirov State Medical University
610998, Russian Federation, Kirov, Karla Marksa str., 112

Контакты: Смирнова Людмила Анатольевна,
estola70@mail.ru
Contacts:
Lyudmila Smirnova,
estola70@mail.ru

Поступила 07.04.2022
Принята 13.09.2022

Приведено клиническое наблюдение успешного применения ингибитора интерлейкина 6 (ИЛ-6) сарилумаба при вторичном амилоидозе почек у пациентки с активным серопозитивным ревматоидным артритом. Данное осложнение подтверждено биопсией слизистой прямой кишки. Представленный клинический пример демонстрирует достаточно быстрое, в течение пяти лет от дебюта заболевания, развитие вторичного амилоидоза почек с формированием стойкого нефротического синдрома, резистентного к терапии циклофосфаном и ритуксимабом. Назначение ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба способствовало снижению клинико-лабораторной активности основного заболевания, уменьшению выраженности суточной протеинурии, но не позволило достигнуть полного эффекта. Применение другого ингибитора ИЛ-6 сарилумаба привело к полному регрессу нефротического синдрома с нормализацией общего анализа мочи, показателей биохимического анализа крови (общего белка, альбумина, общего холестерина) на фоне стойкой клинико-лабораторной ремиссии ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вторичный амилоидоз почек, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, ингибитор интерлейкина 6, генно-инженерная биологическая терапия

Для цитирования: Смирнова ЛА, Симонова ОВ, Сухих ЕН, Шилиева АО. Случай успешного применения сарилумаба при вторичном амилоидозе почек у пациентки с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):599–602.

CASE OF SUCCESSFUL USE OF SARILUMAB IN SECONDARY RENAL AMYLOIDOSIS IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Lyudmila A. Smirnova, Olga V. Simonova, Ekaterina N. Sukhikh, Anastasia O. Shilyaeva

Clinical observation of the successful use of the interleukin 6 (IL6) inhibitor sarilumab in secondary renal amyloidosis in a patient with active seropositive rheumatoid arthritis, is presented. This complication was confirmed by biopsy of rectum. The presented clinical example demonstrates a fairly rapid, within five years from the onset of the disease, the development of secondary renal amyloidosis with the formation of a persistent nephrotic syndrome that is resistant to therapy with cyclophosphamide and rituximab. Prescription of the IL6 inhibitor tocilizumab contributed to a decrease in the clinical and laboratory activity of the underlying disease, a decrease in the severity of daily proteinuria, but did not allow to achieve the full effect. The use of another IL6 inhibitor – sarilumab, led to a complete regression of nephrotic syndrome with normalization of general urine analysis, biochemical blood tests – total protein, albumin, total cholesterol, against the background of stable clinical and laboratory remission of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, secondary renal amyloidosis, nephrotic syndrome, chronic kidney disease, interleukin 6, genetic engineering biological therapy

For citation: Smirnova LA, Simonova OV, Sukhikh EN, Shilyaeva AO. Case of successful use of sarilumab in secondary renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):599–602 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-599-602

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся развитием хронического эрозивно-деструктивного артрита с вовлечением в патологический процесс внутренних органов. Висцеральные проявления при РА, в том числе поражение почек, могут оказывать существенное влияние на прогноз заболевания [1, 2].

Тесная взаимосвязь хронической болезни почек (ХБП) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности влияет на выживаемость больных РА [3]. Частота поражения почек при РА варьирует от 20,3 до 43,6%, что превышает популяционный уровень в 2 раза; при этом динамическое наблюдение позволяет выявить прогрессирование ХБП в 25% случаев [1, 4]. При данном заболевании возможно поражение различных структур

почек: почечных клубочков, сосудов, канальцев и интерстиция. При этом характер и выраженность мочевого синдрома, а также клинических проявлений нефропатии не всегда четко коррелируют с определенным морфологическим вариантом поражения почек, что в большинстве случаев требует проведения биопсии почки и морфологической верификации диагноза. Наиболее частыми морфологическими формами поражения почек при РА являются амилоидоз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, минимальные изменения и интерстициальный нефрит, в том числе обусловленный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4, 5]. Довольно большой процент (до 76%) составляют случаи субклинического поражения почек, проявляющегося

изолированной альбуминурией либо канальцевой дисфункцией, подтвержденной обнаружением таких маркеров, как α_1 -микроглобулин и фермент щеточной каемки эпителия канальцев γ -глутаматтранспептидаза [6].

Лидирующую позицию среди всех вариантов нефропатии у больных РА занимает вторичный амилоидоз почек, что в первую очередь связано с недостаточным контролем воспалительной активности болезни и гиперпродукцией предшественника амилоида — белка острой фазы воспаления сывороточного амилоида А (САА), который синтезируется в гепатоцитах под воздействием провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-1 [7]. Наиболее частыми клиническими проявлениями амилоидоза почек при РА являются изолированная протеинурия и нефротический синдром, а при неэффективности лечения — развитие терминальной почечной недостаточности. Известно, что развитие амилоидоза почек ассоциировано с персистирующим повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, ФНО- α , длительностью и активностью основного заболевания. Увеличение концентрации СРБ коррелирует с другими факторами риска ХБП — повышением артериального давления, высоким уровнем глюкозы и липидов, ожирением. С другой стороны, СРБ может откладываться в эндотелии клубочков и тубулярном эпителии, вызывая тяжелое воспаление, сопровождающееся инфильтрацией тубулоинтерстиция Т-лимфоцитами и макрофагами, а также повышением продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул [8]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, вызывает повреждение афферентных артериол и внутриклубочковую гипертензию. Все указанные факторы способствуют развитию терминальной почечной недостаточности при вторичном амилоидозе почек у больных с РА.

В течение длительного времени лечение пациентов с вторичным амилоидозом было малоэффективным. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило не только активно воздействовать на системный воспалительный процесс при РА, но и влиять на течение вторичного амилоидоза. В литературе имеются данные об улучшении функции почек у больных РА с амилоидозом на фоне терапии ингибиторами ФНО- α [9, 10]. Ряд исследований демонстрируют эффективность ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) в терапии АА-амилоидоза [11, 12]. Однако достичь полной нормализации уровня САА с их помощью удается не всегда. При назначении ингибитора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба (ТЦЗ) отмечалось снижение выработки острофазовых маркеров воспаления, включая САА, что способствует регрессу амилоидных депозитов и обеспечивает уменьшение выраженности клинических симптомов АА-амилоидоза [13, 14].

Приводим собственное наблюдение клинического случая развития вторичного амилоидоза почек при РА с полным регрессом нефротического синдрома на фоне применения ингибитора ИЛ-6 сарилумаба.

Больная Ф., 60 лет. Больной себя считает с 2006 г., когда появился симметричный артрит проксимальных межфаланговых суставов (ПФС) стоп. Через год присоединились боли в плечевых, коленных и лучезапястных суставах, длительная утренняя скованность. Отмечалось повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) до 121 Ме/л (норма 0–14 Ме/л). Тогда же установлен диагноз РА. Назначен метотрексат (МТ) в дозе 10 мг/нед.

В дальнейшем в клинической картине преобладал выраженный рецидивирующий синовит левого коленного сустава. В период с 2008 по 2012 г. наблюдалась в структуре городской ревматологической службы. Отмечалась сохраняющаяся лабораторная активность заболевания, частые госпитализации в ревматологическое отделение Городской клинической больницы № 6 с рецидивирующими синовитами коленных суставов. С июля 2010 г. получала комбинированную базисную терапию МТ в дозе 12,5 мг/нед. и сульфасалазином в дозе 1 г/сут. С того же времени к терапии добавлен метилпреднизолон по 12 мг/сут.

В апреле 2011 г. осмотрена ревматологом Кировской областной клинической больницы. Сохранялась клинико-лабораторная активность заболевания: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 36 мм/ч; СРБ — 52 мг/л (норма 0–5 мг/л); антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 95 Ме/л (норма 0–20 Ме/л); РФ — 72 Ме/л. На рентгенограмме кистей и стоп признаки РА 2–3-й стадии. В августе 2012 г. проведен курс лечения ритуксимабом (РТМ) в суммарной дозе 2000 мг. На этом фоне динамика незначительная: сохранялась умеренная активность заболевания (оценка по DAS28 (Disease Activity Score 28) — 3,59); СОЭ — 18 мм/ч; оценка боли по визуальной аналоговой шкале — 55 мм; АЦЦП — 95 Ме/л.

Впервые изменения в общем анализе мочи (ОАМ) выявлены в августе 2012 г.: протеинурия — 0,32 г/л; лейкоцитурия — 10–15 в поле зрения; эритроцитурия — 5–10 в поле зрения; суточная потеря белка — 0,84 г/сут. В биохимическом анализе крови: креатинин — 59,3 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕР1 — 103 мл/мин/1,73 м². Проведено обследование для исключения амилоидоза почек. Окраска биоптата слизистой прямой кишки на амилоид от 26.09.2012 положительная; наблюдается отложение амилоидных масс в стенках капилляров, в подслизистом слое. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены диффузные изменения паренхимы почек, проявляющиеся умеренным повышением эхогенности коркового слоя. В клинической картине основного заболевания на первый план выступали проявления рецидивирующего синовита левого коленного сустава с формированием кисты Бейкера. Пациентка осмотрена травматологом, рекомендовано тотальное эндопротезирование (ТЭП) левого коленного сустава, которое было проведено 15.08.2012. После выявления вторичного амилоидоза МТ и сульфасалазин были отменены и назначен азатиоприн в суточной дозе 100 мг. Данный препарат пациентка получала до конца 2015 г. Эффекта от проводимой терапии азатиоприном не наблюдалось. К этому времени у больной сформировался развернутый нефротический синдром: массивная протеинурия — 4,95 г/сут.; гипопроteinемия — 50,8 г/л; выраженная гипоальбуминемия — 17,9 г/л; гиперхолестеринемия — 8,93 ммоль/л; отеки голеней; появилась симптоматическая артериальная гипертензия.

С декабря 2015 по июнь 2018 г. пациентка находилась под наблюдением нефролога. Получала циклофосфан (ЦФ) по 400 мг 1 раз в 3 недели (суммарная доза за вышеуказанный период — 13,2 г). Кроме этого принимала преднизолон по 10 мг/сут., ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, препараты железа, статины, получала белково-заместительную терапию. Несмотря на проводимое лечение, отмечалась отрицательная динамика нефротического синдрома: прогрессировала протеинурия до 5 г/сут., гипопроteinемия — 43,8 г/л, гипоальбуминемия — 15,9 г/л.

В связи со стойкостью поражения почек было принято решение о назначении ГИБП. В августе 2018 г. проведен курс лечения РТМ в дозе 2000 мг. На этом фоне отмечалась положительная динамика со стороны суставного синдрома, снижение уровня СРБ до 7 мг/л, однако сохранялось повышение СОЭ до 78–92 мм/ч в связи с выраженной диспротеинемией в рамках нефротического синдрома. Терапия РТМ осложнилась развитием тяжелого рожистого воспаления правой голени с формированием трофической язвы. Протеинурия оставалась на прежнем уровне. Получала активную антибактериальную терапию кларитромицином и цiproфлоксацином, на фоне которой отмечалось развитие острого поражения почек с исходом в ХБП; СКФ по СКD-EPI составила 43 мл/мин/1,73 м².

В феврале 2019 г. инициирована монотерапия ТЦЗ в дозе 4 мг/кг. Доза ТЦЗ оставлена без изменений, т. к. при введении препарата в полной дозировке (8 мг/кг) у пациентки развилась лейкопения до $2,5 \times 10^9/л$. На фоне терапии ТЦЗ (всего проведено 15 введений) отмечалась положительная динамика по суставному синдрому, нормализация СОЭ и уровня СРБ, снижение суточной протеинурии до 4 г/сут. Доза метилпреднизолона снижена до 4 мг/сут. Эффект от терапии расценен как неполный. Ввиду сохраняющегося умеренного суставного синдрома и массивной протеинурии принято решение о замене ТЦЗ на сарилумаб в дозе 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели (с 14.04.2020). К сентябрю 2020 г. отмечено уменьшение суточной протеинурии до 2 г, нормализация мочевого осадка. В 2021 г. отмечалась незначительная протеинурия до 1 г; креатинин – 118 мкмоль/л; СКФ по СКD-EPI – 43 мл/мин/1,73 м². С февраля 2021 г. принимает метилпреднизолон по 2 мг/сут.

К марту 2022 г. достигнута клиничко-лабораторная ремиссия основного заболевания: СОЭ – 5 мм/ч; СРБ – 2,66 мг/л; оценка по DAS28 – 2,06. Значительно уменьшилась потребность в глюкокортикоидах, отмечалась стойкая нормализация содержания белка в моче и показателей мочевого осадка. В ОАМ белок не определяется; эритроциты – 0 в поле зрения; лейкоциты – 1–2 в поле зрения; СКФ по СКD-EPI – в пределах 40–45 мл/мин/1,73 м². В ОАМ сохраняется стойкая умеренная лейкопения до $2,8–3,5 \times 10^9/л$, что потребовало увеличить интервал между введениями сарилумаба до 3 недель.

Поставлен клинический диагноз:

Ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая клиническая стадия, медикаментозная ремиссия (оценка по DAS28 – 2,06), Рентгенологическая стадия 3, эрозивный, АЦЦП-позитивный, функциональный класс 2.

Вторичный гонартроз 3-й стадии с рецидивирующим синовитом.

Остеопороз смешанного генеза (стероидный, постменопаузальный).

Вторичный системный амилоидоз с поражением почек (в анамнезе – нефротический синдром). Симптоматическая артериальная гипертензия. ХБП (СКФ по СКD-EPI – 43 мл/мин/1,73 м²).

На сегодняшний день принимает метилпреднизолон по 2 мг/сут., омепразол, препараты кальция, холекальциферол,

периндоприл, аторвастатин, алендроновую кислоту. НПВП использует только местно в виде мазей.

Широкое применение ГИБП значительно изменило течение и исходы различных ревматических заболеваний, а также частоту и структуру почечных проявлений, связанных с высокой воспалительной активностью основного процесса [10, 12, 15].

Описанный случай отражает взаимосвязь высокой активности РА, недостаточного контроля системного воспалительного процесса вследствие неэффективности базисной терапии и довольно быстрого развития вторичного амилоидоза почек. Начальные изменения в виде незначительной протеинурии появились через 5 лет от постановки диагноза, а развернутый нефротический синдром сформировался через 2 года. Течение ХБП осложнила активная антибактериальная терапия по поводу рожистого воспаления как инфекционного осложнения терапии РТМ.

Длительный период лечения амилоидоза почек с неоднократной сменой базисной терапии отражает сложности лечения данного осложнения. Неполный эффект от применения ТЦЗ, по нашему мнению, может быть связан с неблагоприятной реакцией в виде лейкопении, что не позволило назначить полную дозу препарата (8 мг/кг). Первоначальный частичный успех терапии ингибитором ИЛ-6 стал предпосылкой для применения другого препарата из данной группы – сарилумаба.

В настоящее время в клинической практике для лечения ревматических заболеваний, в первую очередь РА, используются три ингибитора ИЛ-6 – ТЦЗ, сарилумаб и олоклизумаб. ТЦЗ представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6, селективно связывающееся как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 и подавляющее их. Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Эти препараты разработаны для терапии РА и показали хорошие клинические результаты [16, 17].

Применение сарилумаба у данной пациентки позволило достигнуть существенных успехов в терапии нефротического синдрома уже через полгода и полной нормализации ОАМ – к концу 2021 г. (менее чем через 2 года от назначения сарилумаба). Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует возможности современного лечения ГИБП активного ревматоидного артрита, резистентного к терапии и осложненного вторичным амилоидозом почек.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):206-213. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010
- Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-421. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
- Оранский СП. Хроническая болезнь почек при ревматоидно артрит: ассоциация с сердечно-сосудистым риском. *Фундаментальные исследования.* 2013;12(2):285-288. [Oranskiy SP. Chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis: Association with cardiovascular risk. *Fundamental Research.* 2013;12(2):285-288 (In Russ.)].
- Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Андросова ТВ, Милованова ЛЮ. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):129-133. [Chebotareva NV, Guliaev SV, Androsova TV, Milovanova LU. Chronic kidney disease in rheumatoid arthritis patients: Prevalence, risks factors, histopathological variants. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(5):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.1002/art.1780380213
- Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, Morita Y, Hashimoto H, Yamamura M. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol.* 2002;12(2):148-154. doi: 10.3109/s1016502000025
- Ребров АП, Тяпкина МА, Волошина ЕВ. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом. *Лечащий врач.* 2012;4:40-42. [Rebrov AP, Tyapkina MA, Voloshina EV. Subclinical failure of kidneys in patients with rheumatoid arthritis. *Lechaschi vrach.* 2012;4:40-42 (In Russ.)].
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: Chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 2016;23(4):209-213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986
- Li ZI, Chung AC, Zhou L, Huang XR, Liu F, Fu P, et al. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Lab Invest.* 2011;91(6):837-851. doi: 10.1038/labinvest.2011.42
- Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int.* 2015;35(4):727-734. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4
- Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Hassan F, Thomas F, Yamagata K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(5):1207-1216. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.025
- Nakamura T, Kumon Y, Hirata S, Takaoka H. Abatacept may be effective and safe in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):501-508.
- Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(12):1395-1401. doi: 10.1007/s10067-010-1469-4
- Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol.* 2019;29(2):268-274. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145
- Sato H, Sakai T, Sugaya T, Otaki Y, Aoki K, Ishii K, et al. Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(9):1113-1136. doi: 10.1007/s10067-009-1185-0
- Симонова ОВ, Сухих ЕН, Смирнова ЛА, Тимин МВ. Клинический случай успешной трансплантации почки у пациента с вторичным амилоидозом на фоне анкилозирующего спондилоартрита. *Лечащий врач.* 2020;1:36-38. [Simonova OV, Sukhikh EN, Smirnova LA, Timin MV. Clinical case of a successful kidney transplantation in a patient with secondary amyloidosis and ankylosing spondylitis. *Lechaschi vrach.* 2020;1:36-38 (In Russ.)].
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky 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
- Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрит: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(6):46-56. [Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(6):46-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-521

Смирнова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6065-2647>

Симонова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6021-0486>

Сухих Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-3698>

Шиляева А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7901-4514>

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2
²Клиника эстетической медицины и цифровой стоматологии MEDALL 197110, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Левашовский просп., 24
³Группа компаний «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1
⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

¹Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2
²Clinic of Esthetic Medicine and Digital Dentistry MEDALL 197110, Russian Federation, Saint Petersburg, Levashovsky avenue, 24
³R-Pharm Group 119421, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 111, korpus 1
⁴Saint-Petersburg State University 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7–9

Контакты: Кувардин Евгений Сергеевич evgenkuv23@yandex.ru

Поступила 24.06.2022
Принята 13.09.2022

Клинический случай применения олокизумаба у пациента с диффузной формой системной склеродермии

Е.С. Кувардин¹, Д.Ю. Андреев², П.А. Ястребов², В.Ю. Мячикова¹, Д.В. Буханова³, Д.В. Карпова¹, К.Н. Маликов¹, М.Ю. Самсонов³, А.Л. Маслянский^{1,4}

Резюме статьи: Подходы к лечению диффузной формы системной склеродермии окончательно не разработаны. Уровни доказательности эффективности доступных в клинической практике лекарственных препаратов при этом заболевании низкие. В связи с чем необходим поиск новых схем лечения этой нозологической формы. В представленной статье описан клинический случай применения олокизумаба у пациента с диффузной формой системной склеродермии с поражением легких, полисерозитом, тяжелыми микроциркуляторными нарушениями.

Ключевые слова: системная склеродермия, олокизумаб, интерлейкин-6

Для цитирования: Кувардин ЕС, Андреев ДЮ, Ястребов ПА, Мячикова ВЮ, Буханова ДВ, Карпова ДВ, Маликов КН, Самсонов МЮ, Маслянский АЛ. Клинический случай применения олокизумаба у пациента с диффузной формой системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):603–608.

CLINICAL CASE OF OLOKIZUMAB TREATMENT IN A PATIENT WITH DIFFUSE SYSTEMIC SCLEROSIS

Evgeniy S. Kuvardin¹, Dmitry Yu. Andreev², Pavel A. Yastrebov², Valentina Yu. Myachikova¹, Daria V. Bukhanova³, Daria V. Karpova¹, Kirill N. Malikov¹, Mikhail Yu. Samsonov³, Alexey L. Maslyanskiy^{1,4}

Abstract: Treatment algorithms for systemic sclerosis have not been completely developed. Effectivity of medications are usually used in clinical practice has a low level of evidence. Therefore, it is necessary to find a new treatment approaches for this nosological form. In the paper described clinical case of olokizumab treatment in a patient with diffuse systemic sclerosis with interstitial lung disease, polyserositis, severe microcirculatory alterations.

Keywords: systemic sclerosis, olokizumab, interleukin - 6

For citation: Kuvardin ES, Andreev DY, Yastrebov PA, Myachikova VYu, Bukhanova DV, Karpova DV, Malikov KN, Samsonov MYu, Maslyanskiy AL. Clinical case of olokizumab treatment in a patient with diffuse systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):603–608 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-603-608

Введение

Системная склеродермия (ССД) – тяжелое гетерогенное диффузное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, для которого характерны избыточное отложение коллагена в дерме и внутренних органах, повреждение микроциркуляторного русла, образование болезнью-специфических аутоантител [1].

ССД приводит к значительному снижению качества жизни больных, более выраженному, чем у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, системной красной волчанкой [2]. Наиболее существенное влияние на снижение качества жизни пациентов с ССД оказывают специфические поражения кожи, сосудистые нарушения (синдром Рейно, дигитальные язвы) и их последствия, вовлечение желудочно-кишечного тракта [3]. Смертность при ССД превышает таковую как в популяции, так и при других ревматических заболеваниях [4]. Основной вклад в структуру танатогенеза при ССД в последние десятилетия вносят интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [5].

Существующие подходы к лечению ССД до настоящего времени остаются недостаточно разработанными и характеризуются невысоким уровнем терапевтической эффективности и ограниченной доказательной базой. Клиническая картина данного заболевания отличается полиморфизмом проявлений и патогенетических путей их развития, что осложняет выбор терапии. Согласно рекомендациям экспертов EULAR 2017 года [6], схема лечения пациента с ССД определяется основными доменами и характером органного вовлечения. Так, в терапии ИПЛ и поражения кожи, которые, как правило, объединяются в один домен на основании параллелизма развития и сходных патофизиологических механизмов, преимущественное значение традиционно отводится иммуносупрессивным препаратам, прежде всего микофеноловой кислоте (ММФ, МФК) и циклофосфамиду (ЦФ), а также, реже, – метотрексату либо азатиоприну. Необходимо особо отметить, что эффективность данных препаратов если и показана в клинических исследованиях, то умеренная и подтверждается не всеми доступными данными, тогда как проблема токсичности подобной терапии далека

от своего разрешения [7, 8]. Терапевтический спектр новых антифибротических препаратов (нинтедаиб) ограничен умеренным влиянием на скорость прогрессирования интерстициального фиброза легких [9]. Для коррекции феномена Рейно сохраняют свои позиции вазоактивные препараты, тогда как подходы к терапии поражений ЖКТ остаются в значительной степени симптоматическими.

Роль аутоиммунных механизмов в патогенезе ССД определяет обоснованность изучения потенциала генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения этой нозологической формы. Так, были выявлены определенные сигналы, указывающие на эффективность ритуксимаба в лечении диффузной формы данного заболевания [10]. Перспективной мишенью терапии ССД является также интерлейкин-6 (ИЛ-6) – провоспалительный и профиброгенный цитокин, системная и локальная, в том числе в органах-мишенях, гиперпродукция которого была неоднократно продемонстрирована у этих больных. Эффективность блокатора рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаба для лечения пациентов с ССД и интерстициальным поражением легких была показана в клинических исследованиях «faSScinate» и «focuSSced», что послужило основанием для регистрации данного показателя к применению препарата управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [11, 12].

В настоящей статье приведен первый клинический случай эффективного применения блокатора ИЛ-6 – олоклизумаба в комплексном лечении больного ССД с резистентностью к стандартным опциям лекарственной терапии.

Клинический случай

Пациент мужчина, 60 лет. С 1985 года отмечается появление трехфазного синдрома Рейно, с 1986 года – уплотнение кожи туловища, лица, кистей, стоп, появление единичных, длительно незаживающих язвенных дефектов до 5 мм в диаметре на дистальных фалангах пальцев кистей. В 1987 году

установлен диагноз диффузной формы системной склеродермии. Проводилась терапия ЦФ с достижением кумулятивной дозы 1,5 г. Пациент нерегулярно принимал глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе до 30 мг/сут (в пересчете на преднизолон), самостоятельно прекращая прием препаратов из-за отсутствия положительной динамики и развития нежелательных явлений. В последующем начата терапия пеницилламином в дозе 500 мг/сут, которую больной принимал регулярно. В течение длительного времени пациент не отмечал существенного изменения своего состояния.

В январе 2010 г. появление длительно незаживающей язвы II пальца правой кисти. Проводились курсовые инфузии препаратов простагландинов, выполнялись неоднократные операции по удалению некротизированных тканей правой кисти. В декабре 2010 г. в связи с быстрым увеличением площади сухого некроза произведена ампутация правой кисти.

С сентября 2011 г. присоединилось постепенное появление множественных участков сухого некроза дистальных фаланг пальцев левой стопы. Вновь проводилось курсовое лечение препаратами простагландинов, но в связи с увеличением площади некроза, неэффективностью консервативной терапии в декабре 2011 года выполнена ампутация левой нижней конечности до уровня верхней трети голени. В последующем длительное время состояние пациента оставалось без отрицательной динамики.

Однако с начала 2020 г. возникли рецидивирующие, длительно незаживающие язвы дистальных фаланг пальцев левой кисти. С марта 2020 г. появились одышка при подъеме по лестнице на второй этаж, эпизоды повышения температуры тела до 38,5 °С, артриты мелких суставов кистей, продолжительная утренняя скованность в суставах, язвы в области культи левой голени, дисфагия. При многосрезовой компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) выявлены субплевральные интерстициальные изменения в обоих легких, выпот в полости перикарда, плевральных полостях, внутригрудная лимфоаденопатия.



Рис. 1. Микростомия, множественные телеангиоэктазии кожи лица, грудной клетки у пациента с диффузной формой СС. Согласно публикации фотография получена



А



Б

Рис. 2. Язвенно-некротические изменения в области пальцев правой нижней конечности у пациента до (А) и после (Б) лечения

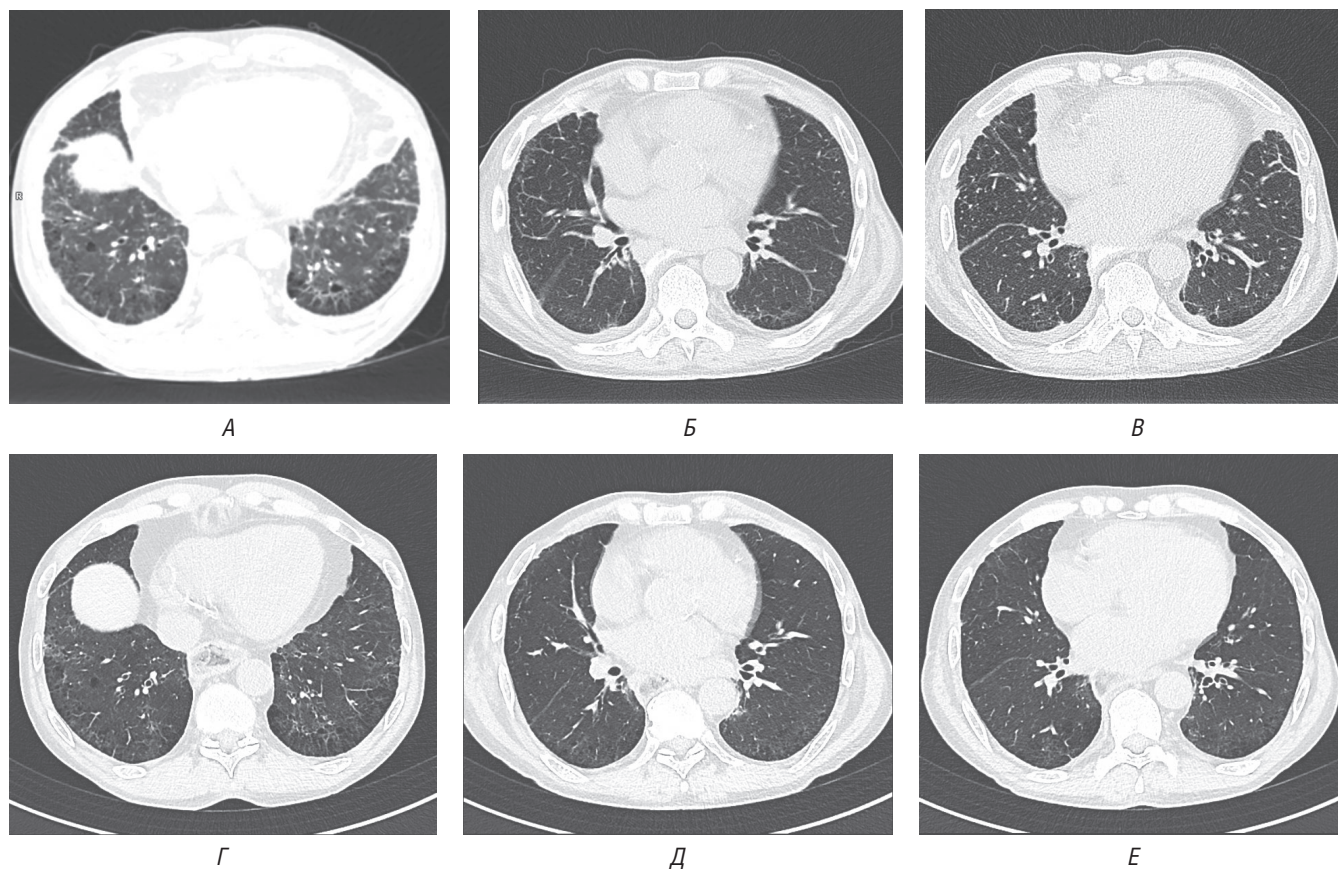


Рис. 3. Результаты компьютерной томографии пациента до (А–В) и после (Г–Е) лечения олокизумабом. Сравнение КТ данных в аксиальной плоскости проведено на одних и тех же уровнях

Проводилась нерегулярная терапия ГКС перорально (доза препарата неизвестна). На фоне лечения наблюдалось снижение температуры тела до субфебрильных значений, уменьшение продолжительности утренней скованности в суставах, на фоне локальной терапии – заживление язвенного дефекта культи левой голени.

В июле 2020 г. пациент впервые обратился к ревматологу «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках, малопродуктивный кашель, боли в грудной клетке, дисфагию, изжогу. При объективном осмотре выявлено уплотнение кожи верхних, нижних конечностей, лица, живота (модифицированный кожный счет Роднана (мКСП) 22), артриты мелких суставов кистей, множественные телеангиоэктазии (рис. 1), язвенно-некротические изменения в области пальцев правой нижней конечности (рис. 2А).

При аускультации выслушивалась крепитация в нижних отделах легких. Тест с шестиминутной ходьбой не выполнялся из-за связанных с протезом левой голени ограничений в передвижении. Результаты капилляроскопии соответствовали позднему склеродермическому паттерну.

В полученных результатах анализов крови обращали на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 73 г/л (норма 132–164 г/л), повышение СРБ до 88 мг/л (норма 0–5 мг/л). В иммунологическом анализе крови – антинуклеарный фактор 1:20480, цитоплазматический, гранулярный тип свечения (АС – 18, 19, 20). В иммуноблоте антинуклеарных антител выявлены аутоантитела Scl – 70, Ro – 52, к гистонам, нуклеосомам. Пациенту было рекомендовано

дообследование для уточнения спектра и характера поражения органов-мишеней. Назначена терапия препаратами ММФ в дозе 720 мг/сут, преднизолоном в дозе 10 мг/сут, колхицином в дозе 0,5 мг/сут, надропарином кальция по 0,6 мл подкожно 2 раза в сутки, амлодипином в дозе 5 мг/сут.

На фоне регулярно получаемой терапии пациент отмечал нормализацию температуры тела, уменьшение боли в грудной клетке, разрешение артритов, утренней скованности в суставах, заживление дигитальных язв. Выраженность одышки, дисфагии, диспептических явлений – без изменений в динамике.

С августа 2020 г. уменьшение дозы преднизолона по 1,25 мг в 4 недели. В ноябре 2020 г. доза препарата 5 мг/сут. При снижении дозы преднизолона менее 5 мг/сут пациент отмечал нарастание скованности в суставах, усиление болей в грудной клетке, появление субферилитета. В связи с чем дальнейшее уменьшение дозы препарата менее 5 мг/сут не проводилось.

В конце октября 2020 г. выполнена МСКТ ОГК, по результатам которой выявлены субплевральные интерстициальные изменения в обоих легких (преимущественно ретикулярные) с максимальной выраженностью в базальных отделах, также сохранялся выпот в полости перикарда, плевральных полостях (рис. 3 А–В). Динамики выявленных изменений по сравнению с результатом МСКТ ОГК от марта 2020 года не наблюдалось.

При трансторакальной эхокардиографии (ЭХО КГ) от декабря 2020 г. клинически значимых изменений сократительной способности миокарда, изменений клапанного

аппарата не выявлено. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДЛА) 55–60 мм рт. ст.

В декабре 2020 г. пациент был повторно проконсультирован ревматологом НМИЦ им. В.А. Алмазова: при объективном осмотре проявлений суставного синдрома не выявлено, значение мКСР без динамики по сравнению с предыдущей оценкой. В связи с сохранением одышки, интерстициальных изменений в легких, полисерозита, нарастанием активности заболевания при попытках снижения дозы преднизолона принято решение инициировать терапию ГИБП олокизумабом («Артлегиа», Р-Фарм). Проведение терапии off label было одобрено локальным этическим комитетом, получено письменное согласие пациента на введение препарата. 31.12.2020 г. выполнено первое подкожное введение олокизумаба в дозе 64 мг. Нежелательных явлений после введения препарата не отмечалось. В последующем подкожные введения олокизумаба выполнялись ежемесячно на фоне продолжающейся терапии ММФ, колхицином, преднизолоном в прежних дозировках; надропарин кальция был заменен на ривароксабан в дозе 20 мг/сут.

На фоне проводимого лечения отмечались прогрессивное уменьшение одышки и уплотнения кожи, купирование болей в грудной клетке и скованности в суставах. Нежелательных явлений за все время терапии олокизумабом не выявлено. Сохранялись симптомы дисфагии и диспепсии.

При осмотре пациента в июне 2021 г. отмечено уменьшение плотности кожных покровов (мКСР 15), заживление язвенных дефектов пальцев правой нижней конечности (изображение 2Б). Было принято решение о возобновлении постепенного снижения дозы ГКС.

В июне 2021 г. выполнена ЭХО КГ. Наблюдалось уменьшение РСДЛА до 35 мм рт. ст. Значения других эхокардиографических параметров – без динамики. По результатам МСКТ ОГК от августа 2021 г. отмечается уменьшение выраженности субплевральных интерстициальных изменений в виде значительного снижения их объема и плотности, полный регресс жидкостного содержимого в полостях плевры и перикарда, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов при сравнении с данным КТ от октября 2020 г. (рис. 3Г–Д).

В результатах анализов крови от августа 2021 г. – концентрация гемоглобина 84 г/л (норма 132–164 г/л), значение СРБ снизилось до 0,3 мг/л (норма 0–5 мг/л).

С сентября 2021 г. преднизолон отменен без признаков обострения заболевания, продолжен прием колхицина по 0,5 мг через сутки, дозы остальных препаратов без изменений.

Обсуждение

Несмотря на успехи в терапии ССД, достигнутые в последние годы, проблема поиска эффективных препаратов для лечения этого заболевания по-прежнему актуальна. Учитывая гетерогенность механизмов, участвующих в возникновении и прогрессировании ССД, новые стратегии лечения ССД должны быть нацелены одновременно на несколько патогенетических путей, включая те, которые участвуют в процессах фиброза и хронического воспаления. Данное положение может быть проиллюстрировано описанным нами случаем, где у пациента с диффузной формой ССД одновременно были представлены клинические признаки как активного воспалительного процесса

(плеврит, перикардит, суставной синдром, субфебрилитет, значительное повышение СРБ как маркера активности и тяжести заболевания [13]), так и прогрессирующего фиброза кожи и паренхимы легких.

В качестве одного из наиболее перспективных направлений, потенциально сочетающих в себе антифибротический и противовоспалительный эффекты, в настоящее время рассматриваются лекарственные препараты, блокирующие ИЛ-6. Этот цитокин является одной из ведущих молекул, вовлеченных в патогенез ССД. У пациентов с данным заболеванием отмечается нарастание концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, а также повышение экспрессии этого цитокина фибробластами кожи, альвеолярными макрофагами, мононуклеарными и эндотелиальными клетками. ИЛ-6 индуцирует Т-клеточную и поликлональную В-клеточную активацию лимфоцитов и играет важную роль в развитии фиброзных изменений, опосредуя трансформацию фибробластов в миофибробласты, что приводит к избыточной продукции коллагена и инфильтрации различных органов и тканей, включая легкие и кожу. Повышение ИЛ-6 коррелирует с активностью, тяжестью заболевания и распространенностью поражения кожи и легких при ССД, а также является предиктором прогрессирования процессов фиброза, развития легочной артериальной гипертензии, и ассоциировано со снижением выживаемости больных ССД [14, 15].

На сегодняшний день блокаторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб) являются одной из немногих групп лекарственных препаратов, эффективность которых в отношении некоторых проявлений ССД была доказана в условиях качественных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

В представленном клиническом случае впервые для лечения ССД применялся препарат олокизумаб («Артлегиа», Р-Фарм) – моноклональное антитело, связывающее gp130 субъединицу ИЛ-6. В отличие от других зарегистрированных в РФ ингибиторов ИЛ-6-опосредованного пути, взаимодействующих с рецептором ИЛ-6, олокизумаб непосредственно блокирует сам ИЛ-6. Потенциально такой механизм действия могло бы обусловить некоторые преимущества препарата, прежде всего фармакокинетические (возможность более редкого введения). Кроме того, предполагается, что блокада самого ИЛ-6 может позволить более оптимально модулировать соотношение процессов цис- и транс-сигналинга данного цитокина, нежели блокада его рецепторов [16]. Безусловно, данное положение нуждается в дальнейших экспериментальных и клинических доказательствах, но придает особый интерес изучению терапевтического потенциала блокаторов ИЛ-6, в частности, у пациентов ССД.

Анализируя результаты применения олокизумаба у описанного нами больного, необходимо подробнее остановиться на отдельных клинических проявлениях заболевания.

Главным основанием для инициации лечения олокизумабом у данного пациента явилось торпидное течение серозита, требующего непрерывной терапии системными ГКС. Согласно литературным источникам, вовлечение перикарда у пациентов с ССД по данным эхокардиографии колеблется в пределах от 15 до 43%, при этом симптоматические перикардальные выпоты встречаются у 5–16% пациентов с данным заболеванием [17]. По результатам небольших исследований, при проведении МСКТ ОГК

поражение серозной оболочки легких, в том числе выпотной плеврит, выявлялось у примерно 7–11% больных ССД [18]. Медикаментозная терапия обоих состояний, как правило, включает применение ГКС, колхицина, НПВП, при этом на сегодняшний день убедительных данных об эффективности этих препаратов в лечении серозитов у больных ССД нет. Однако были описаны примеры успешного применения блокатора рецептора ИЛ-6 тоцилизумаба у пациентов с резистентными к стандартной терапии серозитами при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [19, 20]. В данном клиническом случае выпоты в перикардиальной и плевральной полостях, сопровождавшиеся болями в грудной клетке, сохранялись у пациента на протяжении длительного периода времени, несмотря на лечение ГКС и колхицином, однако назначение олокизумаба привело к быстрому, полному и стойкому купированию симптоматики и регрессу серозитов по результатам МСКТ ОГК.

Суставной синдром у описанного нами пациента успешно контролировался приемом ГКС, однако при попытках снижения дозы ГКС возникали признаки обострения воспалительного процесса, при этом сопутствующая терапия ММФ не оказывала на эти симптомы значимого влияния, что диктовало необходимость назначения стероид-сберегающей терапии. Длительное системное применение ГКС у пациентов с ССД может привести не только к широко известным отдаленным нежелательным реакциям, таким как сердечно-сосудистые осложнения, дислипидемия, гипергликемия, остеопороз и другие, но и к повышению риска склеродермического почечного криза. Назначение олокизумаба привело к купированию суставного синдрома и позволило отменить ГКС без нарастания клинических признаков воспаления. Это наблюдение согласуется с данными литературы об успешном применении другого ингибитора ИЛ-6 пути для лечения артритов при ССД [21].

Несмотря на проводимую ранее терапию, у пациента не наблюдалось объективного улучшения со стороны кожных покровов, по данным МСКТ ОГК сохранялись очаги паренхиматозного поражения легких, а также выраженная одышка. Инициация терапии ингибитором ИЛ-6 в данном случае была патогенетически обоснована, так как, согласно накопленным на сегодня данным, высокие концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови больных ССД коррелируют с выраженностью процессов фиброза в органах и тканях, включая кожу и легкие [14, 22]. Применение ингибитора ИЛ-6-опосредованного пути тоцилизумаба у пациентов с ССД в исследовании faSScinate приводило к значимому улучшению функции легких. Наблюдавшиеся положительные изменения мКСП в сравнении с контрольной группой не были статистически значимыми ($p = 0,0579$) [11]. Второе исследование, focuSSced, подтвердило гипотезу об эффективности препарата в замедлении прогрессирования поражения легких при ССД [12]. Необходимо отметить, что, хотя в обоих исследованиях не удалось продемонстрировать убедительного снижения мКСП в процессе терапии тоцилизумабом, – возможно, в некоторой степени по причине гетерогенности выборки – численные значения данного показателя существенно снизились.

В представленном случае за время терапии олокизумабом у пациента отмечено значимое улучшение со стороны легких как по данным МСКТ ОГК, так и клинически. Параллельно мы наблюдали существенное уменьшение показателя мКСП.

Положительная динамика РСДЛА со снижением с 55–60 до 35 мм рт. ст. на фоне терапии олокизумабом может быть связана, по крайней мере отчасти, с уменьшением тяжести ИПЛ, а также с регрессом перикардита. В то же время, по данным клинического исследования TRANSFORM-UK [23], ранее были выявлены определенные сигналы эффективности блокаторов рецептора ИЛ-6 в отношении ЛАГ у пациентов с ССД. Несомненно, оценка терапевтического потенциала блокаторов ИЛ-6 у больных ЛАГ, ассоциированной с ССД, заслуживает дальнейшего изучения.

Наконец, нам не удалось отметить существенного влияния терапии олокизумабом на тяжесть клинических проявлений синдрома Рейно, а также поражения ЖКТ. Можно предполагать меньшую роль ИЛ-6 в патогенезе вовлечения данных доменов в структуре ССД.

Использованный нами режим терапии (1 раз в 4 недели подкожно в дозе 64 мг) был перенесен из схем терапии ревматоидного артрита и является наиболее низкодозовым среди зарегистрированных вариантов использования олокизумаба. Неизвестно, является ли данный дозовый режим оптимальным для пациентов ССД. Безусловно, он удобнее для больного, чем еженедельные подкожные инъекции тоцилизумаба, и потенциально способствует более высокой приверженности к терапии, а также уменьшает вероятность развития локальных реакций в месте введения препарата.

Подводя итоги анализа представленного клинического случая, можно с уверенностью сказать, что терапия ингибитором ИЛ-6 олокизумабом оказала влияние одновременно на процессы как воспаления, так и прогрессирующего фиброза, которые были резистентны к стандартной терапии ССД.

Слабыми сторонами нашего наблюдения являются, прежде всего, его дизайн (единственный пациент, открытое исследование), а также ряд методологических ограничений, обусловленных реалиями обычной клинической практики (отсутствие информации о динамике результатов теста с шестиминутной ходьбой, серийных показателей спирометрии, оценки диффузионной способности легких). Также интерпретацию результатов затрудняет применение комбинированной терапии, включавшей несколько групп лекарственных препаратов. В то же время полученные результаты могут служить обоснованием дальнейшего изучения возможной роли блокаторов ИЛ-6 в лечении пациентов ССД.

Заключение

Олокизумаб может быть эффективен в лечении пациентов с диффузной формой ССД с поражением легких, кожи, серозных оболочек, опорно-двигательного аппарата, и, возможно, синдромом легочной гипертензии. Для оценки эффективности и безопасности препарата необходимы рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия руко-

писи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Маслянский А.Л. консультант, главный исследователь в клинических исследованиях группы компаний «Р – Фарм»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Park EH, Strand V, Oh YJ, Song YW, Lee EB. Health-related quality of life in systemic sclerosis compared with other rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):61. Published 2019 Feb 15. doi:10.1186/s13075-019-1842-x
- van Leeuwen NM, Ciafffi J, Liem SIE, et al. Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3646–3655. doi:10.1093/rheumatology/keaa827
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Yen EY, Singh DR, Singh RR. Trends in Systemic Sclerosis Mortality Over Forty-Eight Years, 1968–2015: A US Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(10):1502–1510. doi:10.1002/acr.24411
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909
- Naidu GRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):207–216. doi:10.1007/s00296-019-04481-8
- Ананьева Л.П. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):520–531.
- Bruni T, Varone F. The adoption of nintedanib in systemic sclerosis: the SENSICIS study. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(2):200005. doi:10.1183/20734735.0005-2020
- de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):15. Published 2021 Feb 27. doi:10.1186/s42358-021-00170-y
- Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1356]. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. doi:10.1016/S0140-6736(16)00232-4
- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):e75] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):e29]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963–974. doi:10.1016/S2213-2600(20)30318-0
- Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Мач Э.С., Запрыгаева М.Н., Сперанский А.И., Гусева Н.Г., Ананьева Л.П. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(4):10–17.
- Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, et al. Targeting Systemic Sclerosis from Pathogenic Mechanisms to Clinical Manifestations: Why IL-6?. *Biomedicine*. 2022;10(2):318. Published 2022 Jan 29. doi:10.3390/biomedicine10020318
- Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):632–640. [Ananyeva LP Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632–40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference?. *BioDrugs*. 2018;32(6):531–546. doi:10.1007/s40259-018-0320-3
- Hosoya H, Derk CT. Clinically Symptomatic Pericardial Effusions in Hospitalized Systemic Sclerosis Patients: Demographics and Management. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6812082. Published 2018 Jun 4. doi:10.1155/2018/6812082
- Ufuk F, Çakmak P, Sağtaş E, et al. Extra-parenchymal chest HRCT findings of patients with systemic sclerosis at the time of initial diagnosis. *Bezmialem Science*. 2018;7(2):101–106. doi:10.14235/bs.2018.2427
- Ocampo V, Haaland D, Legault K, et al. Successful treatment of recurrent pleural and pericardial effusions with tocilizumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215423. Published 2016 Aug 8. doi:10.1136/bcr-2016-215423
- Yoshida S, Takeuchi T, Sawaki H, et al. Successful treatment with tocilizumab of pericarditis associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):677–680. doi:10.3109/14397595.2013.874733
- Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):563–571. doi:10.1016/j.berh.2019.01.011
- Kawaguchi Y. Contribution of Interleukin-6 to the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017;2(2):6–12. doi:10.5301/jsrd.5000258
- Hernández-Sánchez J, Harlow L, Church C, et al. Clinical trial protocol for TRANSFORM-UK: A therapeutic open-label study of tocilizumab in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217735820. doi:10.1177/2045893217735820

Кувардин Е.С. ORCID: 0000-0001-8598-0391
 Андреев Д.Ю. ORCID: 0000-0001-6697-4308
 Ястребов П.А. ORCID: 0000-0001-7174-8719
 Мячикова В.Ю. ORCID: 0000-0002-7590-742X
 Буханова Д.В. ORCID: 0000-0002-8591-7488
 Карпова Д.В. ORCID: 0000-0001-9528-9377
 Маликов К.Н. ORCID: 0000-0003-4896-1516
 Самсонов М.Ю. ORCID: 0000-0003-2685-1623
 Маслянский А.Л. ORCID: 0000-0003-2427-4148

Проблемы

терапии ревматоидного артрита и перспективы применения ингибитора ИЛ-1 (Анакинра). (Резолюция Экспертного Совета, 19 мая 2022 г.)

В мае 2022 г. состоялось заседание экспертного совета, посвященное возможностям применения ингибитора рецептора ИЛ-1 анакинры для терапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в котором приняли участие академик РАН Н.Л. Насонов (председатель), член-корр. РАН А.М. Лиля, профессор А.А. Баранов, доктора мед наук А.Л. Маслянский, Т.В. Попкова, М.А. Королев, кандидат мед. наук Л.В. Кондратьева.

В ходе заседания были обсуждены проблемы терапии пациентов с резистентными вариантами течения РА, в том числе связанными с коморбидной патологией, в аспекте перспектив ингибирования интерлейкина (ИЛ) -1 с препаратом анакинра, представляющим собой рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1 человека, который блокирует биологические эффекты ИЛ-1 α и ИЛ-1 β [1]. Препарат анакинра впервые был зарегистрирован в США в 2002 году для терапии РА. В России анакинра зарегистрирована для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов, семейной средиземноморской лихорадки, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла взрослых, коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), а с февраля 2022 г. для лечения РА в комбинации с метотрексатом¹.

В РПКИ анакинры при РА (2002–2004 гг.) установлена более высокая эффективность препарата по сравнению с плацебо (в качестве фоновой терапии все пациенты получали метотрексат) [2–9]. Через 12 недель эффект по ACR 20 отмечен у 46% пациентов и у 38%, получавших анакинру в дозах 1 и 2 мг/кг/сут соответственно, в то время как в группе плацебо у 19% пациентов ($p=0,001$ и $0,007$ соответственно). Различия в эффективности (ACR20) между группами пациентов, получавшими анакинру и плацебо, имели место уже через 2–4 недели после начала терапии. Через 24 недели 31–35% пациентов, получавших анакинру (1–2 мг/кг/сут), достигли стойкого эффекта (ACR20) по сравнению с 15% в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были инъекционные осложнения. При применении анакинры в дозе 100 мг/сут эффект по ACR20 через 24 недели был достигнут у 38% пациентов по сравнению с 22% пациентов в группе плацебо ($p<0,001$). Однако, по данным мета-анализов при РА, лечение анакинрой менее эффективно, чем другими ГИБП, включая ингибиторы ФНО α , анти В-клеточный препарат ритуксимаб и блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт [10–14].

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кинерет® (анакинра) ЛП — 006746 от 03.08.2022 по состоянию на 08.11.22 по данным <https://grls.rosminzdrav.ru>.

В ходе дискуссии эксперты пришли к следующему заключению:

По современным представлениям ИВРЗ, в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза, разделяются на 2 основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. Однако в патогенезе большинства ИВЗ, включая РА, принимают участие как аутоиммунные, так и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии. При ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства ИЛ-1 является одним из ключевых факторов, определяющих «перекрест» между механизмами аутовоспаления (преобладание активации врожденного иммунитета) и аутоиммунитета (преобладание активации приобретенного иммунитета) [15, 16].

РА — хроническое иммуновоспалительное заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [17]. В настоящее время в основе стратегии лечения РА лежит концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target), целью которой является достижение ремиссии [18]. Реализация этой стратегии связана с рациональным применением стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата, и при их недостаточной эффективности — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов янус киназ [19]. Однако у пациентов с РА, резистентных к стандартным БПВП, все ГИБП примерно одинаково эффективны, и у 30–60% пациентов на фоне терапии этими препаратами не удается достигнуть ремиссии [20]. Очевидно, что возможности персонализации терапии, в первую очередь у пациентов с резистентным РА и коморбидной патологией, требуют дальнейших исследований [20–23]. В настоящее время выделяют несколько субтипов РА и/или ассоциирующихся с коморбидными заболеваниями, в развитии которых ведущую роль могут играть механизмы аутовоспаления, связанные с гиперпродукцией ИЛ-1 [24]. К ним относятся РА с MEFV (Mediterranean fever) ассоциированными мутациями и криопиринопатией (мутация NLRP3), РА-подобный синдром Blau (NOD2 мутация), палиндромный ревматизм, болезнь Стилла взрослых, РА, напоминающий ревматическую полимиалгию, ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отеком (RS3PE) и др. Таким образом, применение анакинры следует рассмотреть для лечения РА у пациентов с выраженными симптомами аутовоспаления, включающими лихорадку, серозит, лейкоцитоз, а также при выявлении мутаций, наблюдаемых при классических аутовоспалительных заболеваниях.

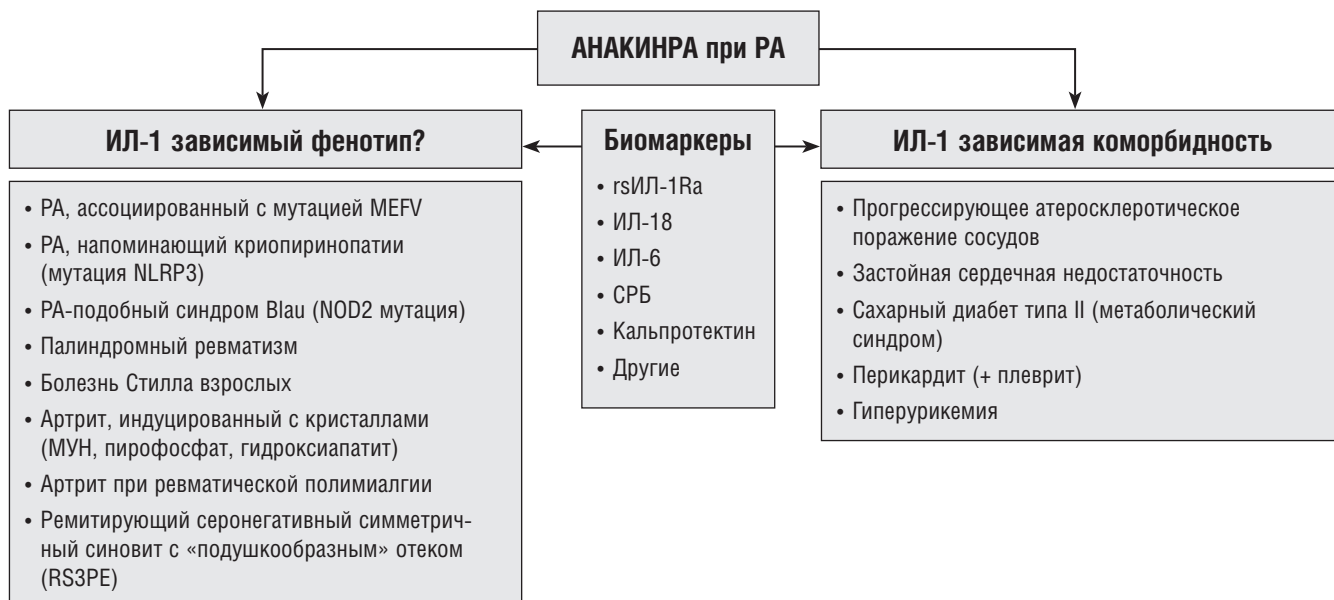


Рис. 1. Применение анакинры при ревматоидном артрите

При РА, несмотря на положительную динамику воспаления суставов на фоне лечения БПВП и ГИБП, сохраняется риск развития коморбидных заболеваний, в первую очередь кардиоваскулярных осложнений, являющихся основной причиной неблагоприятного прогноза [25]. Среди коморбидных заболеваний привлекает внимание сахарный диабет (СД) типа 2 и резистентность к инсулину [26], развитие которых связывают с гиперпродукцией ИЛ-1 [27]. У пациентов с РА, страдающих СД типа 2, на фоне лечения анакинрой отмечено более выраженное снижение уровня HbA1c%, нормализация индекса НОМА2-IR (Homeostasis Model Assessment 2 – Insulin resistance) и глюкогона, чем у пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α при сходной клинической эффективности в отношении поражения суставов [28–30]. Другим сопутствующим состоянием для выбора анакинры при РА может быть развитие застойной сердечной недостаточности (ЗСН), риск которой при РА

в 2 раза выше, чем в популяции, и не зависит от кардиоваскулярных факторов риска [31], а блокирование ИЛ-1 оказывает благоприятное влияние на течение ЗСН [32–34]. Следует также иметь в виду, что декомпенсация ЗСН является потенциальным осложнением лечения ингибиторами ФНО-α (особенно у лиц пожилого возраста) и является относительным противопоказанием для назначения этих препаратов [35, 36]. К другим сопутствующим состояниям для назначения анакинры [37,38] при РА является развитие резистентного перикардита и плеврита. Предварительные показания для назначения анакинры при РА представлены на рисунке 1.

По единодушному мнению членов экспертного совета препарат анакинра следует включить в клиническое рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Минздрава России по фармакотерапии РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs*. 2002;16(4): 303–311; discussion 313–314. doi: 10.2165/00063030-200216040-00005
2. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2196–204. doi: 10.1002/1529-0131
3. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3): 614–624. doi: 10.1002/art.10141
4. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, et al.; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062–1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014
5. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):927–934. doi: 10.1002/art.10870
6. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D; European Group Of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2838–2846. doi: 10.1002/art.10578
7. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, et al.; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9): 1062–1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014
8. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1752–1760. doi: 10.1002/art.20277
9. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients

- with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1006–1012. doi: 10.1136/ard.2005.048371
10. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2009;36:1118–1125. doi: 10.3899/jrheum.090074
 11. Bedaiwi MK, Almaghlouth I, Omair MA. Effectiveness and adverse effects of anakinra in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24):7833–7839. doi: 10.26355/eurrev_202112_27630
 12. Nam JL, Ramino S, Gaujoux-Viala C, et al. Extended report: Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:516–528. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
 13. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;2:CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848
 14. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, Abdollahi M. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018;38(8):1363–1383. doi: 10.1007/s00296-018-4041-1
 15. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280–298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):280–298 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
 16. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22–30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
 17. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
 18. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
 19. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, 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
 20. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила 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. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263–271 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 21. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):31–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
 22. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):20–33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
 23. Tan Y, Buch MH. ‘Difficult to treat’ rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open.* 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
 24. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1115–1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
 25. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanez Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(5):270–290. doi: 10.1038/s41584-021-00593-3
 26. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, Chinoy H, Heald AH. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2021;10(2):125–131. doi: 10.1097/XCE.0000000000000244
 27. Baker JF, England BR, George M. Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;72:annrheumdis-2020-2019140.
 28. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airo P, Battafarano N, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(9):e1002901. doi: 10.1371/journal.pmed.1002901
 29. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, Giacomelli R; TRACK study group. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: long-term findings from participants further followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):403–406.
 30. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Greco M, Alvaro S, et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587
 31. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, et al. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3745–3753. doi: 10.1002/ehf2.12947
 32. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Andreadou I, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008;117(20):2662–2669. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877
 33. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(4):619–628. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193
 34. Almeida-Santiago, C., Quevedo-Abeledo, J.C., Hernández-Hernández, V. et al. Interleukin 1 receptor antagonist relation to cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 12, 13698 (2022). doi: 10.1038/s41598-022-18128-5
 35. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, Solomon DH. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* 2008;156(2):336–341. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.025
 36. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108–1123. doi: 10.1002/art.41752
 37. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in Systemic Rheumatologic Diseases. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(11):142. doi: 10.1007/s11886-020-01415-w
 38. Correia ETO, Dos Santos Barbetta LM, de Almeida JPCL, Mesquita ET. Anakinra in Recurrent Pericarditis: Current Evidence on Clinical Use, Effectiveness, and Safety. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(1):42–49. doi: 10.1097/FJC.0000000000000839

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ



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

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

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

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

у 0% пациентов возникли желудочно-кишечные НЯ или парадоксальные ВЗК⁹

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

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

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

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

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:50140-6736(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 отменить 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.

МЕНЯЯ ВЗГЛЯД НА ВОЛЧАНКУ



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



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

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

СКВ – системная красная волчанка; ИФН – интерферон

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

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

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

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

www.astrazeneca.ru

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

AstraZeneca 