



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

60 лет



- **Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии** +
- **Аваскулярный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2**
- **Поражение позвоночника при псориатическом артрите**

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^{5,7}

Тремфрея – представитель нового класса иИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности²⁻⁹

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

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

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30265-8; 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30263-4; 3. McInnes 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. **У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели.** **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфрея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания. Инфекции.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфрея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силэг АГ Хоштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей.** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58.

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2022;
60(6)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

О.А. Никитинская – к.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov – Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov – Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

O.A. Nikitinskaya – PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия
В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко – д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов – д.м.н., Москва, Россия
Т.В. Дубинина – к.м.н., Москва, Россия
Е.Г. Зоткин – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.Е. Каратеев – д.м.н., Москва, Россия
Т.В. Коротаева – д.м.н., Москва, Россия
А.М. Лила – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
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. Damjanovic – 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(6):513–642
© 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 30.12.2022
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

- Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии 517
Е.Л. Насонов, Л.П. Ананьева, С.Н. Авдеев

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНОВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Аваскулярный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 535
*В.Е. Бялик, А.Е. Каратеев, Е.И. Бялик, М.А. Макаров, С.А. Макаров, А.А. Роскидайло, В.А. Нестеренко,
А.М. Лиля, М.А. Малыгина*

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Поражение позвоночника при псориатическом артрите 546
Е.Е. Губарь, Т.В. Кортаева

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях 561
А.С. Авдеева
- Анакинра в терапии болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция: опыт применения у 5 пациентов и обзор литературы 570
М.С. Елисеев, Е.В. Черёмушкина, Е.Л. Насонов
- Патология желудочно-кишечного тракта при системных ревматических заболеваниях: краткий описательный обзор 578
Е.В. Мороз, Т.В. Попкова, А.Е. Каратеев
- Трабекулярный костный индекс при ревматических заболеваниях. 587
М.В. Козырева, О.А. Никитинская, Н.В. Торопова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита 594
Т.В. Дубинина, И.З. Гайдукова, Н.А. Саблева, К.В. Сапожников, В.Д. Соколова, Д.Г. Толкачева
- Особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой в Республике Казахстан 602
*Б.Г. Исаева, Е.А. Асеева, М.М. Сапарбаева, С.М. Исаева, М.М. Кулышманова, Ш.М. Кайыргали, А.С. Аманжолова,
М.П. Бижанова, М.Б. Калыкова, С.К. Соловьев, Н.С. Ахтаева*
- Применение теноксикама при активном аксиальном спондилоартрите — акцент на эффективность и безопасность. 612
А.П. Ребров, Н.М. Никитина, Н.А. Магдеева, Л.Р. Богдалова
- Прогностические факторы, ассоциирующиеся с достижением минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом после 12 месяцев терапии с применением стратегии «лечение до достижения цели» 618
Е.Ю. Логинова, Т.В. Кортаева, Е.Е. Губарь, С.И. Глухова
- Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* связан с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту в российской когорте пациентов 624
М.Ю. Крылов, Ш.Ф. Эрдес, Н.В. Коновалова, Д.А. Варламов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Синдром Снеддона 630
Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова, Д.В. Юдин, Д.Ю. Кулаков, Г.Р. Аветисян
- Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра). 638
Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Interstitial lung diseases in rheumatoid arthritis: a multidisciplinary problem of rheumatology and pulmonology. 517
Evgeny L. Nasonov, Lidia P. Ananyeva, Sergey N. Avdeev

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Avascular necrosis of the epiphyses of bones in patients who have had SARS-CoV-2 infection: Clinical observations and a narrative review of literature data 535
Valerii E. Bialik, Andrey E. Karateev, Evgeny I. Bialik, Maxim A. Makarov, Sergey A. Makarov, Anastasiia A. Roskidailo, Vadim A. Nesterenko, Alexander M. Lila, Marina A. Malygina

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Axial involvement in psoriatic arthritis 546
Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva

REVIEWS AND LECTURES

- Inflammatory markers in rheumatic diseases 561
Anastasia S. Avdeeva
- The use of Anakinra in treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: Analysis of own experience and a literature review 570
Maxim S. Eliseev, Elena V. Cheremushkina, Evgeny L. Nasonov
- Manifestations of the gastrointestinal tract in systemic rheumatic diseases: A narrative review 578
Elena V. Moroz, Tatiana V. Popkova, Andrey E. Karateev
- Trabecular bone score in rheumatic disease 587
Maria V. Kozyreva, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova

ORIGINAL RESEARCH

- Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis 594
Tatiana V. Dubinina, Inna Z. Gaydukova, Natalia A. Sableva, Kirill V. Sapozhnikov, Valeriia D. Sokolova, Daria G. Tolkacheva
- Features of clinical manifestations, course, outcomes and health related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus in the Republic of Kazakhstan 602
Bakytsholpan G. Issayeva, Elena A. Aseeva, Maira M. Saparbayeva, Samal M. Issayeva, Moldir M. Kulshymanova, Sharbanu M. Kaiyrgali, Ainash S. Amanzholova, Maira P. Bizhanova, Maisa B. Kalykova, Sergey K. Solovyev, Nazgul S. Akhtaeva
- The use of tenoxicam in active axial spondyloarthritis – focus on efficacy and safety 612
Andrey P. Rebrov, Natalia M. Nikitina, Nadezhda A. Magdeeva, Leyla R. Bogdalova
- Prognostic factors associated with achieving minimal disease activity in early psoriatic arthritis patients treated according to “treat-to-target” strategy within 12 months 618
Elena Yu. Loginova, Tatiana V. Korotaeva, Elena E. Gubar, Svetlana I. Glukhova
- Rs10499194 gene polymorphism TNFA1P3 is associated with a predisposition to ankylosing spondylitis in a Russian cohort of patients 624
Mikhail Yu. Krylov, Shandor F. Erdes, Nina V. Konovalova, Dmitry A. Varlamov

CLINICAL OBSERVATION

- Sneddon syndrome: A rare diagnosis 630
Daria Yu. Andriyashkina, Artem A. Kondrashov, Nadezhda A. Shostak, Natalia A. Demidova, Denis V. Yudin, Dmitry Yu. Kulakov, Goar R. Avetisyan
- Resolution of the Council of Experts (16th June, 2022): Therapy of gouty arthritis with an IL-1 inhibitor (anakinra). 638
Evgeny L. Nasonov, Maxim S. Eliseev

LANCET

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

and DYS392 is 11, one is probably a member of haplogroup G.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 11 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup G.

If DYS426 is 11 and DYS392 is 12, one is in the known haplogroup G for G shown above.

На острие медицинских технологий



Средства визуализации



Менеджмент крови



Пульмонология



Анестезиология и реаниматология



Онкология



Ревматология

ТЕКСАРЕД



- **Через 15 минут** после внутримышечного введения концентрация теноксикама достигает 90% от максимально возможного значения ¹
- Удобство применения — **1 раз в сутки** ^{1,2}
- **Широкий спектр показаний** ^{1,2}
- Инъекционная и таблетированная формы ^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тексаред® лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 20 мг №3, РУ ЛС-000295 от 16.07.21.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тексаред® таблетки 20 мг №10, РУ ЛС-000294 от 15.10.21.

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); гипертонзия; 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, Gelfinas R, Henry A, Poplewell 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., Поплуэлл А., Адамс Р., Бейкер 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, ARTLEGIA_19,01,2022.

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



Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии

Е.Л. Насонов^{1,2}, Л.П. Ананьева¹, С.Н. Авдеев²

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. Трубечкая, 8, стр. 2

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

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

Поступила 19.09.2022
Принята 23.09.2022

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Особенно важное место среди системных проявлений РА занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — наиболее тяжелая форма легочной патологии при РА, определяемая как РА-ИЗЛ, которая патогенетически связана с факторами риска (курение и др.) и аутоиммунными механизмами, лежащими в основе РА. РА-ИЗЛ, представляет собой субтип РА, характеризующийся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. В обзоре представлены новые данные, касающиеся факторов риска и биомаркеров РА-ИЗЛ; современные возможности диагностики, основанные на применении функциональных легочных тестов, компьютерной томографии высокого разрешения, ультразвукового исследования легких. Особое внимание уделено эффективности и безопасности фармакотерапии, включая метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK и антифиброзную терапию. Предложен алгоритм фармакотерапии РА-ИЗЛ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерстициальные заболевания легких, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK, антифиброзные препараты, нинтеданиб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):1.

INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM OF RHEUMATOLOGY AND PULMONOLOGY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Lidia P. Ananyeva¹, Sergey N. Avdeev²

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated rheumatic disease (IMRDs) characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs, leading to early disability and reduced life expectancy in patients. A particularly important place among the systemic manifestations of RA is occupied by interstitial lung diseases (ILD) — the most severe form of pulmonary pathology in RA, defined as RA-ILD, which is pathogenetically associated with risk factors (smoking, etc.) and autoimmune mechanisms underlying RA. RA-ILD is a subtype of RA characterized by a severe course and a poor prognosis and неблагоприятным прогнозом. The review presents new data regarding risk factors and biomarkers for RA-ILD; modern diagnostic capabilities based on the use of functional lung tests, high-resolution computed tomography, ultrasound examination of the lungs. Particular attention is paid to the efficacy and safety of pharmacotherapy, including methotrexate, biologics, JAK inhibitors, and antifibrotic therapy. An algorithm for the pharmacotherapy of RA-ILD has been proposed.

Key words: rheumatoid arthritis, interstitial lung disease, methotrexate, biologics, JAK inhibitors, antifibrotic drugs, nintedanib

For citation: Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):1 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-1

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [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]. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно)

протекающих стадий: «преклиническая», которая трансформируется в «симптоматическую» (клинически подозрительные артралгии, недифференцированный артрит) и завершается формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем и развернутого РА [3].

Наряду с поражением суставов при РА наблюдается развитие широкого спектра системных (экстраартикулярных) проявлений и коморбидных заболеваний [4, 5], в спектре которых особое внимание привлекает поражение легких, характеризующееся вовлечением в патологический процесс всех

отделов респираторной системы: плеврит, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), легочные ревматоидные узелки, а также патология, связанная с инфекциями и лекарственной токсичностью [6–9]. Особенно важное место среди них занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – наиболее тяжелая форма легочной патологии при РА (определяется как РА-ИЗЛ) [10–13], которая патогенетически связана с факторами риска (курение и др.) [14] и аутоиммунными механизмами, лежащими в основе РА [15, 16]. Более того, предполагается, что слизистая ткань легких и других отделов респираторной системы является «первичной мишенью», вовлекающейся в патологический процесс при РА, опережая воспаление суставов [15, 17]. В целом РА-ИЗЛ представляет собой субтип РА, характеризующийся тяжелым течением, высокой воспалительной активностью и неблагоприятным прогнозом [11–13].

Частота клинически значимого ИЗЛ при РА колеблется от 6 до 15%, но по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) признаки ИЗЛ обнаруживаются у 30–70% пациентов [18–20] и могут предшествовать клинической манифестации артрита [21–24]. Продолжительность жизни у пациентов с РА-ИЗЛ варьирует от 3 до 10 лет после постановки диагноза ИЗЛ [20], а риск летальности в 2–10 раз выше, чем при РА без ИЗЛ [25–30], превосходит этот показатель у пациентов РА с кардиоваскулярной патологией (отношение рисков (HR, hazard ratio) – 7,98 и 4,10 соответственно) и соответствует риску летальности при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) [31].

Хотя РА чаще страдают женщины, развитие РА-ИЗЛ более характерно для мужчин (соотношение мужчин и женщин – 2:1). Факторы риска ИЗЛ (некоторые из которых связаны с прогрессированием РА) условно

подразделяются на индивидуальные (пол, возраст, факторы внешней среды и генетическая предрасположенность) и связанные с течением самого заболевания (фенотип РА, воспалительная активность, характер фармакотерапии и др.) (табл. 1).

Генетическая предрасположенность

К генетическим факторам предрасположенности к развитию РА-ИЗЛ (как и ИЛФ) относится носительство полиморфизма (*rs35705950*) гена *MUC5B* (*mucin 5B*) [35, 36], участвующего в регенерации поврежденного эпителия, мукоцилиарной функции и регуляции состава легочной слизи [37]. Установлено, что носительство этого аллеля *MUC5B* в 3 раза увеличивает риск развития ИЗЛ в целом и в 6 раз – обычной интерстициальной пневмонии, но при этом не ассоциируется с риском развития самого РА. У пациентов с РА-ИЗЛ выявлены мутации и других генов (*TERT*, *RTEL1*, *PARN*, *SFTPC*), ассоциирующиеся с укорочением теломера (концевые участки хромосом) [38–40]. Напомним, что укорочение теломеры развивается при старении, злокачественных новообразованиях и широком круге хронических воспалительных заболеваний. При полногеномном поиске ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies) было показано, что к локусу риска РА-ИЗЛ относится *rs12702634 PRA3-UMAD1* (UBAP1-MVB12-Associated (UMA) domain containing 1), участвующий в регуляции длины теломеры [41]. Таким образом, полиморфизмы перечисленных генов объединяют риск развития РА-ИЗЛ с пожилым возрастом пациентов.

Среди иммунологических биомаркеров особое значение имеет серопозитивность по ревматоидным факторам (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и другим цитруллинированным белкам

Таблица 1. Факторы риска и биомаркеры интерстициальных заболеваний легких при ревматоидном артрите [32–34]

Индивидуальные		Связанные с РА	
Общие	Генетические	Иммунологические	Белковые/другие
<ul style="list-style-type: none"> • мужской пол; • пожилой возраст (старше 60 лет); • ожирение; • сахарный диабет; • курение; • воспалительная активность РА; • экстраартикулярные проявления (ревматоидные узелки и др.); • задержка в постановке диагноза (> 24 мес.). 	<ul style="list-style-type: none"> • носительство <i>rs35705950</i> Т гена <i>MUC5B</i>; • носительство <i>rs12702634</i> гена <i>PRA3-UMAD1</i>; • мутация <i>TERT</i>, <i>RTEL1</i>, <i>PARN</i>, <i>SFTPC</i>; • редкий вариант гена <i>MUC5B</i>; • аллель HLA-DR?; • микро-РНК (миР-214-5р и миР-7-5р); • длинная некодирующая РНК 	<ul style="list-style-type: none"> Аутоантитела: • IgM РФ; • IgA РФ; • АЦБ; • секреторные IgA АЦБ; • антитела к карбомилированным белкам; • антитела к цитруллинированному пептиду α-енолазы; • антитела к цитруллинированному белку теплового шока 90 (HSP90/70); • антитела к HLA класса I. Цитокины: • ИЛ-8; • ИЛ-13; • растворимый лиганд программируемой гибели клеток; • хемокины (CXCL10, CXCL16, зотаксин), фракталкин, С-С мотив хемокинового лиганда 18. 	<ul style="list-style-type: none"> • KL-6; • белок сурфактанта D; • ММП 7 и 13; • мочевая кислота.

Примечание: РА – ревматоидный артрит; *MUC5B* – *mucin 5B*; *TERT* – *telomerase reverse transcriptase*; *RTEL1* – *regulator of telomere elongation helicase 1*; *PARN* – *poly(A)-specific ribonuclease*; *SFTPC* – *surfactant protein C*; HLA-DR – *Human Leukocyte Antigen – DR isotype*; Ig – иммуноглобулин; РФ – ревматоидный фактор; АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам; ИЛ – интерлейкин; CXCL – C-X-C motif chemokine; KL-6 – *Krebs von den Lungen 6*; ММП – матриксная металлопротеиназа

(АЦБ) [42], в большей степени с обнаружением высоких титров этих аутоантител и их полиреактивностью в отношении широкого спектра цитруллинированных белков [43]. Важнейший вклад в развитие ИЗЛ (как и других коморбидных заболеваний, характерных для РА) вносит воспалительная активность РА. Например, увеличение значения индекса активности DAS28 (Disease Activity Score 28) на 1 балл ассоциируется с возрастанием риска развития РА-ИЗЛ на 35% [44]. Недавно разработан индекс риска развития субклинического РА-ИЗЛ, в который входят: *rs35705950* аллель *MUC5B* (отношение шансов (ОШ) – 3,74); мужской пол (ОШ=3,93); пожилой возраст в дебюте РА (ОШ=1,10); высокие значения DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов) (ОШ=2,03 на каждую единицу индекса DAS28). Данный индекс обладает чувствительностью 71% и специфичностью 79,6% (площадь под кривой – 0,78) [45].

Факторы внешней среды (инфекции, курение, загрязнение воздуха), дисбиоз слизистой дыхательных путей [46], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, иммунные нарушения, связанные со старением организма (immunosenescence) вносят вклад в развитие как самого РА, так и поражения легких [16]. У пациентов с РА носительство HLA-DRB1 SE (shared epitope) ассоциируется с гиперцитруллинированием белков, индуцированным курением [14, 47]. У здоровых людей, имеющих риск развития РА-ИЗЛ, АЦБ могут обнаруживаться только в мокроте [48], особенно АЦЦП IgA изотипа, отражающие активацию мукозального иммунитета [49, 50]. Согласно гипотезе «слизистой природы» (mucosal origin) патогенеза РА, нарушение иммунологической толерантности к цитруллинированным белкам развивается в дыхательной системе, а затем распространяется на суставы, приводя к развитию артрита [15, 16]. «Профибротические» механизмы РА-ИЗЛ изучены недостаточно [51, 52], но, вероятно, имеют общие черты с ИЛФ. Они связаны с нарушением регуляции нескольких ключевых факторов роста: трансформирующего фактора роста (ТФР) β , тромбоцитарного фактора роста (ТрФР), фактора роста эндотелия сосудов, – стимулирующих гиперпролиферацию фибробластов и миофибробластов, ведущую к избыточной продукции и отложению коллагена и белков внеклеточного матрикса в ткани легких. Примечательно, что у мышей SKG (модель генетически детерминированного аутоиммунного артрита) развивается интерстициальная пневмония (ИП), напоминающая по морфологическим характеристикам ИП при РА [53]. В целом при РА развитие ИЗЛ в большей степени связывают с иммуновоспалительными механизмами, в то время как ИЛФ рассматривается как «первичная» фибропролиферативная патология.

О роли воспаления и иммунных нарушений в развитии РА-ИЗЛ свидетельствует много фактов. При изучении ткани легких у пациентов с РА выявлено формирование третичных лимфоидных структур, так называемых iBALT (inducible bronchus associated lymphoid tissue), представляющих собой эктопические герминативные центры, локализующиеся в зоне хронического воспаления, состоящие из CD21+ фолликулярных дендритных клеток, CD4+ Т-клеток, CD20+ В-клеток, нейтрофилов и плазматических клеток (ПК), синтезирующих высокоафинные аутоантитела (РФ и АЦБ) [54]. При РА-ИЗЛ концентрация последних в легких значительно выше, чем при ИЛФ, а в бронхоальвеолярном лаваже выше, чем в сыроворотке,

что свидетельствует о выраженном локальном синтезе АЦБ [50]. Важный механизм АЦБ-индуцированного воспаления связан с образованием NETs (neutrophil extracellular trap), которые, располагаясь вблизи к легочным фибробластам, индуцируют их гиперактивацию и дифференцировку в миофибробласты. Совсем недавно было показано, что избыточное образование NETs, содержащих цитруллинированный гистон, наблюдается не только при достоверном РА, но и у пациентов с высоким риском развития РА [55]. Получены данные, свидетельствующие о выраженных «профибротических» эффектах интерлейкина (ИЛ) 17А как при РА-ИЗЛ, так и при ИЛФ, проявляющихся в экспрессии ИЛ-17А рецепторов на фибробластах и способности ИЛ-17А индуцировать их пролиферацию и образование белков внеклеточного матрикса. При биопсии легких у пациентов с РА-ИЗЛ выявлена более выраженная гиперэкспрессия ИЛ-17Р в зонах аккумуляции фибробластов и очагах фиброза по сравнению с пациентами с ИЛФ и нормой [56]. Эти данные представляют особый интерес, учитывая фундаментальную роль оси ИЛ-17/ИЛ-23 в иммунопатогенезе ИВРЗ, в том числе РА, и разработке моноклональных антител, блокирующих активность этого цитокина [57].

Формы РА-ИЗЛ и диагностика поражения легких

Выделение морфологических типов поражения легких при РА-ИЗЛ основывается на классификации ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), в соответствии с которой выделяют обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП), криптогенную организующуюся пневмонию (ОП), лимфоцитарную и десквамативную пневмонии, а также диффузные альвеолярные повреждения (ДАП) или геморагии [58]. К основным характеристикам ОИП относят превалирование признаков фиброза паренхимы легких, к основным характеристикам НСИП – воспаления, сочетающиеся с фиброзом разной степени выраженности. При ИВРЗ встречаются все морфологические варианты ИЗЛ. У большинства пациентов с ИВРЗ превалирует «фибротический» тип НСИП [59], при РА-ИЗЛ – ОИП (44–66%), реже – НСИП (22–44%), ОП (0–11%) и ДАБ (<5%) [60–62].

Клинические симптомы РА-ИЗЛ включают одышку при физической нагрузке, хронический сухой кашель, ощущение сдавления в груди, выделение скудной мокроты, утомляемость, двустороннюю крепитацию при аускультации на высоте вдоха. Скрининг ИЗЛ на основании клинических проявлений и данных стандартного рентгенологического исследования обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Функциональные легочные тесты (ФЛТ), выявляющие нарушения функций внешнего дыхания (ФВД), относятся к важным методам оценки легочной функции, а траектория их изменений в динамике имеет прогностическое значение, однако их чувствительность и специфичность для диагностики ИЗЛ при РА неизвестна [63]. Предполагается, что на ранних стадиях РА у пациентов без респираторных симптомов ФЛТ позволяют выявить пациентов, которым показано проведение КТВР для подтверждения диагноза РА-ИЗЛ. Наиболее типичны для РА-ИЗЛ рестриктивные изменения, сопровождающиеся снижением диффузионной способности легких (ДСЛ)

[64]. Нарушения ФЛТ, особенно ДСЛ, являются не только показателем развития ИЗЛ, но и предиктором неблагоприятного прогноза [65, 66]. По нашим данным, нарушение ФВД выявляется у большинства больных с РА-ИЗЛ [67]. Так, среди пациентов с РА-ИЗЛ ($n=113$; средняя длительность болезни – 14 лет) рестриктивные нарушения были выявлены 36% пациентов, обструктивные – у 32%, изолированное снижение ДСЛ – у 27%, и только у 5% пациентов показатели ФВД был в норме. Наиболее ранним показателем было снижение ДСЛ, которое встречалось в 95% случаев. У 81% больных снижение ДСЛ составило более 10% от должных величин. Снижение ДСЛ у больных РА-ИЗЛ ассоциировалось с позитивностью по АЦП. Выявлена обратная зависимость величины ДСЛ от степени активности РА ($p<0,001$), отрицательная корреляция форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; $p<0,05$), ДСЛ ($p<0,05$) и общей емкости легких ($p<0,05$) с распространенностью КТ-изменений легких. Показатели ФЛТ в определенной степени позволяют прогнозировать течение РА-ИЗЛ. Так, через 5 лет после постановки диагноза ИЗЛ у 40% пациентов отмечалось значительное снижение ДСЛ, у 22% – выраженное снижение ФЖЕЛ, а треть пациентов нуждалась в кислородной поддержке [18]. Более низкие исходные показатели ФЖЕЛ и ДСЛ и их снижение в течение 6 месяцев ассоциируются с неблагоприятным течением заболевания [66].

Ведущим методом выявления ИЗЛ является КТВР («золотой стандарт»), картина легочной патологии при которой в определенной степени отражает характер морфологических изменений в легких. Напомним, что основными признаками ОИП при КТВР являются преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких; диффузные двусторонние, часто ассиметричные ретикулярные изменения в сочетании с признаками фиброза в виде мелких субплевральных воздушных кист («сотное легкое») и/или периферических тракционных бронхоэктазов или бронхиолоэктазов; уменьшение объема пораженных частей легких; нарушения архитектоники легочной ткани. К признакам, не типичным для ОИП или позволяющим исключить эту патологию, относят преобладание симптома «матового стекла», участки консолидации, одиночные очаги и очаговые диссеминации, превалирование изменений в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярное распределение изменений, воздушные кисты вне кортикальных отделов, буллезную эмфизему. При РА-ИЗЛ КТВР достаточно точно выявляет паттерн ОИП, ассоциирующийся с неудовлетворительным прогнозом [68]. С меньшей эффективностью КТВР позволяет диагностировать НСИП и ОП.

Наиболее частыми формами РА-ИЗЛ, выявляемыми при КТВР, являются ОИП (13–56%), затем – НСИП (12–30%) и ОП (11–15%), реже – сочетания этих паттернов [60, 62, 68]. Развитие ОИП при РА ассоциируется с быстрым снижением функции легких, более частой потребностью в госпитализации и кислородной поддержке. Если средняя продолжительность жизни у пациентов с РА-ИЗЛ составляет 5 лет, то у пациентов с ОИП по данным КТВР – около 3 лет [62]. Учитывая трудности интерпретации данных КТВР, связанные с необходимостью высокой квалификации рентгенолога, и значимость ОИП для прогноза, было предложено классифицировать картину ОИП при КТВР как «типичную» (соответствующую классической ОИП), «вероятную», «сомнительную» и «нехарактерную» [69]. Применение этого

подхода при РА-ИЗЛ показало, что 6-летняя выживаемость у пациентов с типичной картиной ОИП составила 18%, с вероятной картиной ОИП – 45%, с сомнительной картиной ОИП – 58%, с нехарактерной картиной ОИП (т. е. не соответствующей типичной ОИП) – 75% [70]. Большое значение имеет оценка распространенности легочного поражения, поскольку общий объем поражения $\geq 20\%$ является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза при РА-ИЗЛ [71, 72].

В настоящее время для выявления ИЗЛ при РА все шире используется ультразвуковое исследование (УЗИ) легких. Анализ изображения при УЗИ легких основывается на визуальном выявлении и характеристике двух основных акустических феноменов, связанных с повышением воздушности легочной ткани: горизонтальных А-линий и вертикальных Б-линий [73]. Эти изменения отражаются в акустическом окне в виде артефактов, имеющих на экране вид хвоста кометы, получивших название ультразвуковых «комет» (УЗК) или Б-линий. При обследовании пациента суммируют число УЗК в 64 (или более) ультразвуковых полях – эта сумма составляет общий счет УЗК. У пациентов с РА частота УЗК была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p<0,029$) [74]. При этом количество Б-линий (общий счет УЗК) хорошо коррелировало с данными КТВР (с чувствительностью 97,1%, и специфичностью 97,3%; положительные прогностические значения 94,3%, отрицательные прогностические значения –98,6%; $p<0,001$). Сходные результаты, включая статистически значимые корреляции между счетом УЗК и данными КТВР ($r=0,97$), получены другими авторами, которые выявили статистически значимую связь между счетом УЗК и KL-6 [75]. KL-6 – высокомолекулярный гликопротеин, кодирующийся геном *MUC1* (Mucin 1), локализующийся главным образом на мембране альвеолярных эпителиальных клеток типа II; увеличение его концентрации коррелирует с тяжелым прогрессирующим течением ИЗЛ и летальностью [76]. В алгоритме обследования пациентов с РА-ИЗЛ предложено использовать оба показателя, определив в качестве точки разделения для KL-6 значение 277,5 ед/мл (чувствительность 86,7%, специфичность 88%) и для счета УЗК $\geq 5,5$ (чувствительность и специфичность 100%) [76]. В другом исследовании в процессе динамического наблюдения было показано, что факторами, связанными с неблагоприятным прогнозом, были уровень KL-6 (ОШ=1,016) и счет УЗК (ОШ=1,535) [77]. Исследование УЗИ легких, кроме важной информации в отношении паренхимы легких, достаточно информативно для оценки плевральной линии. Так, изучение 64 пациентов с РА-ИЗЛ идентифицировало такие патологии плевральной линии, как расслоение (в 4% случаев), узлы плевральной линии (в 18%) и её утолщение (в 38%) [74].

Варианты течения РА-ИЗЛ

Течение ИЗЛ при РА варьирует от острого до хронического бессимптомного, может быть волнообразным (с эпизодами обострений и периодами стабилизации) или прогрессирующим. Скорость прогрессирования зависит от морфологических вариантов ИЗЛ, распространенности поражения и скорости снижения функции легких [59]. В зависимости от проявлений в дебюте РА-ИЗЛ предлагают выделять острое/подострое и хроническое течение ИЗЛ [78]. При РА преобладает хроническое течение

ИЗЛ; острые формы встречаются реже. Развитие острого/подострого ИЗЛ может быть связано с ДАП – критическим состоянием, проявляющимся острой дыхательной недостаточностью. По данным ретроспективного исследования (2702 пациента с РА), хроническое течение ИЗЛ имело место у 9,7% пациентов [78] и в половине случаев ассоциировалось с ОИП. Наиболее частой причиной летальности были острая интерстициальная пневмония и обострение (acute exacerbation) ИЗЛ. Отрицательная динамика клинических симптомов и клинические исходы при РА-ИЗЛ связаны со скоростью прогрессирования легочного фиброза. Прогрессирующее течение (фенотип) ИЗЛ ассоциирующееся с нарастанием фиброза легочной ткани (по данным КТВР), снижением легочной функции, ухудшением газообмена, увеличением выраженности клинических симптомов, снижением переносимости физической нагрузки и ухудшением качества жизни [79–82], наблюдается у половины пациентов с РА-ИЗЛ, приводя к неконтролируемой дыхательной недостаточности [18, 81]. Критерии прогрессирующего фенотипа РА-ИЗЛ не унифицированы. Применяемые в клинических испытаниях лекарственных препаратов критерии прогрессирования ИЗЛ включают следующие [83]:

1. Сравнительное снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ в течение 24 месяцев, несмотря на лечение.

2. Сравнительное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ в сочетании со снижением ДСЛ $>15\%$ в течение 24 недель, несмотря на лечение.

3. Сравнительное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ в сочетании с увеличением фиброза по данным КТВР в течение 24 недель, несмотря на лечение.

4. Сравнительное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ в сочетании с прогрессированием легочных симптомов в течение 24 недель, несмотря на лечение.

5. Прогрессирование симптомов на фоне нарастания фиброза по данным КТВР в течение 24 недель, несмотря на лечение.

В недавних исследованиях было показано, что динамика уровня CXCL11/I-TAC (IFN-inducible T cell alpha chemoattractant) и матриксной металлопротеиназы (ММП) 13 (наряду с возрастом и серопозитивностью по IgM РФ) ассоциируется с прогрессированием ИЗЛ при РА в течение 5 лет наблюдения (площадь под кривой – 0,772; $p < 0,01$) [26].

Особого внимания заслуживает патология, определяемая как обострение РА-ИЗЛ (О-РА-ИЗЛ) – потенциально смертельное осложнение, признаками которого являются необъяснимое ухудшение или развитие одышки в течение последних 30 дней, появление новых двусторонних очагов по типу «матового стекла» (с консолидацией или без нее) по данным КТВР, отсутствие признаков инфекции и исключение других причин, например левожелудочковой недостаточности и легочной эмболии [84]. Развитие этого осложнения имеет место примерно у 20% пациентов с РА-ИЗЛ и у 50% из них приводит к летальному исходу. Факторами риска этого осложнения являются наличие ОИП и высокая воспалительная активность РА [85].

Лечение и профилактика РА-ИЗЛ

Разработка высокоэффективных противоревматических препаратов – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «таргетных» базисных противовоспалительных

препаратов (тБПВП), блокирующих JAK (Janus kinase), – позволила достигнуть значительного прогресса в отношении улучшения прогноза у пациентов с РА [86, 87]. Напомним, что спектр ГИБП включает моноклональные антитела (мАТ) к фактору некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-6 (тоцилизумаб (ТЦЗ) и др.), блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт (АБА)), анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); к тБПВП относятся ингибиторы JAK – тофациитиниб (ТОФА), барицитиниб (БАРИ), упадацитиниб (УПА). Стратегия лечения РА базируется на концепции «Лечение до достижения цели» (Т2Т, «treat-to-target»), в основе которой лежат ранняя диагностика РА и контролируемая (tight control) противовоспалительная терапия стандартными БПВП (в первую очередь метотрексатом (МТ)) и ГИБП (или тБПВП) до достижения ремиссии [1]. В то же время в рамках этой стратегии тактика лечения РА-ИЗЛ разработана недостаточно [12, 88–90], а научно обоснованные рекомендации отсутствуют [91, 92]. Реализация стратегии Т2Т при РА-ИЗЛ затруднена в силу ряда обстоятельств. РА-ИЗЛ чаще развивается у лиц пожилого возраста, имеющих различные коморбидные и мультиморбидные состояния (нарушения функции почек и др.), затрудняющие проведение активной противовоспалительной терапии. Противоревматические препараты могут вызывать лекарственно-индуцированную патологию легких и увеличивать риск развития инфекционных пневмоний. Таким образом, пациенты с РА-ИЗЛ входят в категорию «трудных для лечения» (difficult to treat) [93–95], подходы к фармакотерапии которых требуют специальных исследований. Очевидно, что при выборе терапии необходимо принимать во внимание характер течения как РА, так и ИЗЛ. Учитывая связь между активностью воспалительного процесса и риском развития РА-ИЗЛ, важнейшее значение имеет подбор адекватной противовоспалительной терапии, позволяющей контролировать активность РА (в идеале – достижение ремиссии), но при прогрессирующем течении ИЗЛ следует отдавать предпочтение препаратам, подавляющим (или по крайней мере нейтральным в этом отношении) развитие легочного фиброза в комбинации со специфической антифиброзной терапией. В серии систематических обзоров суммированы данные (главным образом, небольшие серии пациентов и клинические наблюдения), касающиеся «легочных» эффектов иммуномодулирующих препаратов: циклофосфида (ЦФ), микофенолата мофетила (МФМ), азатиоприна, ингибиторов кальциневрина, сульфасалазина, гидроксихлорохина и пеницилламина в отношении течения ИЗЛ при РА [10–13, 88, 89]. Полученные данные свидетельствуют о минимальной эффективности или отсутствии эффекта этих препаратов в отношении прогрессирования РА-ИЗЛ.

Применение глюкокортикоидов (ГК) входит в алгоритмы лечения РА. Однако доказательства эффективности ГК при РА-ИЗЛ отсутствуют, а лечение ГК характеризуется развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зависящих от дозы препаратов и продолжительности терапии [96]. У пациентов с РА-ИЗЛ отмечено увеличение частоты серьезных инфекций, в том числе легочных, при приеме преднизолона >10 мг/сут. [97]. ЦФ продемонстрировал определенную эффективность у пациентов с ИЗЛ, связанными с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) [98, 99], но его применение ассоциируется с развитием НЛР (тошнота, геморрагической цистит, рак мочевого пузыря,

костномозговая супрессия, увеличение риска оппортунистических инфекций, гематологические и солидные опухоли). В качестве альтернативы ЦФ при СЗСТ-ИЗЛ рассматривается МФМ, реже вызывающий НЛР [100]. Имеются единичные сообщения о стабилизации функции легких у пациентов с РА-ИЗЛ на фоне лечения МФМ [100–102].

Однако, поскольку ЦФ и МФМ не оказывают влияния на воспаление суставов, их применение при РА-ИЗЛ крайне ограничено.

Материалы, касающиеся влияния применяющихся для лечения ревматоидного артрита БПВП и ГИБП на риск развития и течение ИЗЛ, суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Влияние противоревматических препаратов на развитие интерстициальных заболеваний легких при ревматоидном артрите

Авторы	Тип исследования	Выводы
Метотрексат		
Conway R. et al. [103]	Метаанализ (22 РКИ; $n=8584$); МТ против группы сравнения	Увеличение риска неинфекционных заболеваний респираторной системы или летальности, связанной с заболеваниями легких, отсутствует
Conway R. et al. [104]	Метаанализ (8 РКИ; $n=4579$); лефлуномид против МТ	Увеличение частоты НЛР, связанных с респираторной системой, отсутствует
Juge P.A. et al. [105]	Ретроспективное, случай – контроль; РА-ИЗЛ ($n=410$), РА без ИЗЛ ($n=673$)	Снижение частоты и задержкой развития РА-ИЗЛ
Robles-Pérez A. et al. [106]	Проспективное, когортное; РА ($n=40$)	Не ассоциируется с развитием и прогрессированием ИЗЛ
Ibfelt E.H. et al. [107]	Ретроспективное, когортное (Датский национальный регистр)	Не ассоциируется с развитием ИЗЛ
Li L. et al. [108]	Ретроспективное когортное; РА без ИЗЛ ($n=923$)	Не ассоциируется с развитием и прогрессированием ИЗЛ
Kiely P. et al. [109]	Проспективное; всего ($n=2692$), МТ ($n=1578$), другие БПВП ($n=1114$)	Не ассоциируется с развитием ИЗЛ; отмечена тенденция к замедлению дебюта ИЗЛ
Rojas-Serrano J. et al. [110]	Метотрексат Ретроспективное; РА-ИЗЛ	Улучшение показателей ЛФТ
Rojas-Serrano J. et al. [111]	Ретроспективное ($n=78$); МТ ($n=52$), контроль ($n=26$)	Лучшая выживаемость на фоне МТ, наличие ОИП не ухудшает прогноз
Detorakis E.E. et al. [112]	МТ в сравнении с ингибиторами ФНО- α Проспективное; РА-ИЗЛ ($n=42$), РА без ИЗЛ ($n=40$)	Не ассоциируется с развитием или обострением ИЗЛ
Dixon W.G. et al. [113]	Ретроспективное БПВП (МТ) в сравнении с ингибиторами ФНО- α РА-ИЗЛ ($n=367$), ингибиторы ФНО- α ($n=299$), БПВП ($n=68$)	Снижение летальности
Ингибиторы ФНО-α		
Huang Y. et al. [114]	Метаанализ (7 исследований; $n=22981$)	Прогрессирование ИЗЛ у лиц пожилого возраста, имеющих признаки ИЗЛ
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (4 ретроспективных исследования, 5 описаний случаев; $n=96$)	Улучшение – 48,4%; стабилизация – 36,1%; ухудшение – 15,5%
Perez-Alvarez R. et al. [115]	Клинические наблюдения, 2 пост-маркетинговых исследования, 2 ретроспективных исследования	Дебют и обострение ИЗЛ чаще на фоне лечения ингибиторами ФНО- α (58 – этанерцепт, 56 – инфликсимаб); не рекомендуется использовать ингибиторы ФНО- α у пациентов с РА-ИЗЛ
Абатацепт		
Nelson D. et al. [116]	Систематический обзор (21 исследование, 8 РПКИ; $n=4149$)	Увеличение риска ИЗЛ отсутствует
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (6 ретроспективных исследований, 3 описания случаев; $n=187$)	Улучшение – 16,6%; стабилизация – 74,9%; ухудшение – 8,5%
Mena-Vázquez N. et al. [117]	Проспективное ($n=57$)	Улучшение/стабилизация – 71,9%; ухудшение – 22,8%; летальность – 5,3%
Fernández-Díaz C. et al. [118, 119]	Ретроспективное ($n=263$)	Стабилизация/улучшение – 77–92% Стабилизация/улучшение ЛФТ и КТВР – 80%
Cassone G. et al. [120]	Ретроспективное ($n=44$)	Стабилизация/улучшение ФЖЕЛ – 86%, ДСЛ – 89%. Эффективность монотерапии АБА, комбинированной терапии АБА с МТ и другими БПВП не различалась
Tardella M. et al. [121]	Проспективное ($n=44$)	Улучшение – 16%; стабилизация – 72,6%; ухудшение – 11,4%
Kurata I. et al. [122]	Ретроспективное, когортное ($n=12$)	Стабилизация/улучшение (динамика КТВР) – 92%

Авторы	Тип исследования	Выводы
Тоцилизумаб		
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (3 ретроспективных исследования, 4 описания случаев; $n=41$)	Улучшение – 17,0%; стабилизация – 65,8%; ухудшение – 17,0%
Kurata I. et al. [122]	Ретроспективное, когортное ($n=7$)	Стабилизация/улучшение (динамика КТВР) – 57%
Manfredi A. et al. [123]	Ретроспективное ($n=28$)	По данным ЛФЦ: стабилизация – 56%; улучшение – 20%; ухудшение – 24% По данным КТВР: стабилизация – 90%
Akiyama M. et al. [124]	Проспективное ($n=78$)	Стабилизация/улучшение – 92%
Tardella M. et al. [125]	Ретроспективное ($n=44$)	Улучшение – 16,0%; стабилизация – 72,7%; ухудшение – 11,3%
Ритуксимаб		
Hadjinicolaou A.V. et al. [126]	Систематический обзор (65 исследований); всего ($n=316$), ТЦЗ (3 РКИ, $n=589$), голимумаб (3 РКИ)	Связь между лечением ТЦЗ, РТМ и ГЛМ и развитием ИЗЛ
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (1 проспективное открытое, 3 ретроспективных, 1 наблюдательное, 6 описаний случаев; $n=201$)	Улучшение – 5,4%; стабилизация – 76,6%; ухудшение – 16,9%
Mena-Vázquez N. et al. [127]	Проспективное, когортное ($n=19$)	Улучшение – 5,3%; стабилизация – 47,4%; ухудшение – 28,69%; летальность – 31,6%
Matteson E. et al. [128]	Открытое, пилотное ($n=10$; 7 завершили исследование)	Улучшение – 2 пациента; стабилизация – 4 пациента; ухудшение – 1 пациент
Vadillo C. et al. [129]	Регистр NEREA ($n=68$)	Снижение риска обострений (HR=0,51), летальности и улучшение функции легких по сравнению с другими препаратами (ингибиторы ФНО- α)
Md Yusof M.Y. et al. [130]	Наблюдательное ($n=56$)	Стабилизация или улучшение – 68%
Druce K.L. et al. [131]	Регистр BSRBG ($n=43$)	Снижение летальности по сравнению с ингибиторами ФНО- α (HR=0,53; $p>0,05$)
Roubille C. et al. [132]	БПВП, ГИБП 88 случаев	Частота лекарственной патологии легких – 1%. Летальность: МТ – 13%; ЛЕФ – 18%; ингибиторы ФНО- α – 35,5%. Увеличение частоты респираторных инфекций
Ингибиторы JAK		
Tardella M. et al. [125]	Ретроспективное ($n=31$)	Улучшение – 19,4%; стабилизация – 64,5%; ухудшение – 16,1%
Cronin O. et al. [133]	Ретроспективное ($n=28$) Группа сравнения РТМ ($n=19$)	Частота респираторных осложнений (госпитализация или летальность в связи с патологией легких) – 18% в группе ингибиторов JAK, 21% в группе РТМ ($p=0,64$)

Примечание: РКИ – ретроспективное контролируемое исследование; МТ – метотрексат; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; РА – ревматоидный артрит; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ЛФТ – легочные функциональные тесты; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АБА – абатацепт; ЛФЦ – легочные функциональные тесты; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; ГЛМ – голимумаб; HR – отношение рисков (hazard ratio); ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ЛЕФ – лефлуномид; JAK – Janus kinase

До недавнего времени роль МТ в развитии поражения легких при РА оставалась предметом дискуссий, в первую очередь в связи с возможностью развития лекарственного пневмонита («метотрексатное легкое»). Поэтому в клинической практике поражение легких при РА рассматривалось как относительное противопоказание для назначения МТ. Однако недавние исследования показали, что применение МТ не ассоциируется с увеличением риска развития РА-ИЗЛ и даже может способствовать замедлению прогрессирования этой патологии. Поскольку МТ относится к числу наиболее эффективных БПВП для лечения РА [134, 135], отмена МТ у пациентов с РА-ИЗЛ не рекомендуется. В то же время при наличии факторов риска развития лекарственного пневмонита (низкий вес, хроническая почечная недостаточность, сниженные легочные функции, признаки сотового легкого по КТВР) лечение МТ следует назначать с осторожностью, а тяжелое течение РА-ИЗЛ

является противопоказанием для назначения МТ [136, 137]. Как и лечение МТ, применение ЛЕФ ассоциируется с риском развития пневмонита [104, 138], а данные, касающиеся его влияния на течение РА-ИЗЛ, противоречивы.

Имеются данные как о «профибротическом», так и о «антифибротическом» эффекте ФНО- α на легочную ткань [139–141]. Данные наблюдательных исследований и регистров свидетельствуют об отсутствии существенных различий, касающихся влияния ингибиторов ФНО- α на течение и летальность у пациентов с РА-ИЗЛ по сравнению с лечением стандартными БПВП [113]. В противоположность этому имеются данные о прогрессировании на фоне лечения ингибиторами ФНО- α ИЗЛ у пациентов с РА [114, 115, 126, 142]. В клинических рекомендациях профессиональных ассоциаций подчеркивается, что у пациентов с РА-ИЗЛ применение этих препаратов относительно противопоказано [143, 144] или должно проводиться с осторожностью [145].

В рамках проблемы фармакотерапии РА-ИЗЛ большой интерес представляет АБА (блокатор ко-стимуляции Т-клеток). По данным экспериментальных исследований, у мышей Fga-2, у которых наблюдаются спонтанное развитие ИЗЛ и ремоделирование сосудов легких, ведущие к развитию легочной гипертензии, лечение АБА ассоциируется со снижением биомаркеров фиброза, пролиферации Т-клеток и инфильтрации М1-/М2-макрофагами в легких [146]. Кроме того, у мышей АБА подавляет развитие индуцированного блеомицином экспериментального фиброза [147] и гиперчувствительного пневмонита [148]. Данные систематических обзоров свидетельствуют об улучшении или стабилизации ИЗЛ у большинства пациентов с РА, получающих АБА.

Интерес к ингибции ИЛ-6 связан с многочисленными данными о «профибротических» эффектах этого цитокина [149]. Применение ТЦЗ (мАТ к рецептору ИЛ-6) продемонстрировало эффективность у пациентов с ИЗЛ с ранней системной склеродермией (ССД) [150, 151]. Предполагается, что ингибиторы ИЛ-6 могут вызывать улучшение или стабилизацию ИЗЛ при РА.

Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза РА особое внимание привлечено к патологической активации В-клеток, ведущей к гиперпродукции «патогенных» аутоантител (РФ, АЦБ и др.), активации аутореактивных Т-клеток, синтезу «провоспалительных» цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-12 и др.) [152, 153]. Это послужило теоретической базой для применения препарата РТМ (химерные мАТ к CD20-антигену В-лимфоцитов) при РА. Отмечена тенденция к лучшей выживаемости у пациентов с РА-ИЗЛ, получавших РТМ по сравнению с пациентами, леченными ингибиторами ФНО- α [131], улучшению или стабилизации прогрессирования легочного фиброза. Кроме того, в многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность терапии РТМ у пациентов с ССД-ИЗЛ [154–157].

Новое направление фармакотерапии РА связано с применением ингибиторов JAK. Имеются данные об участии JAK/STAT в сигнализации широкого спектра провоспалительных/профибротических цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-13, а также ТФР и ТФР- α/β [158]. По данным экспериментальных исследований, у SGS-мышей назначение ТОФА подавляло прогрессирование ИЗЛ, ассоциирующееся с увеличением экспансии миелоидных супрессорных клеток и снижением образования Th17 (T-helper 17) клеток, врожденных иммунных клеток I, в том числе синтезирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [159]. В биоптатах легких пациентов с РА-ИЗЛ идентифицирован «генный автограф», отражающий активацию сигнального пути JAK/STAT; селективный ингибитор JAK2 блокирует развитие фиброза легких на модели блеомицин-индуцированного фиброза [160]. Накапливаются позитивные данные, касающиеся применения ингибиторов JAK у пациентов с СЗСТ-ИЗЛ [161]. Материалы, касающиеся применения ингибиторов JAK (РПКИ и пострегистрационные исследования), свидетельствуют о низкой частоте патологии легких в спектре НЛР этих препаратов [162–164]. При анализе РПКИ ТОФА ($n=7061$) выявлено, что общая частота развития ИЗЛ составила 0,6% (0,18 на 100 пациенто-лет) и ассоциировалась с классическими факторам риска РА-ИЗЛ (пожилой возраст, курение, активность РА). Описано 3 пациента (2 пациента с РА-ИЗЛ, 1 – с ХОБЛ), у которых на фоне лечения ТОФА не отмечено

обострения патологии легких и не выявлено потребности в госпитализации при хорошем контроле воспалительной активности РА [165]. Еще у одного пациента с РА-ИЗЛ, резистентного к ГК, гидроксихлорохину, МТ, ТЦЗ и РТМ, назначение ТОФА позволило контролировать активность воспаления суставов и стабилизировать течение ИЗЛ [166]. Имеются данные о снижении концентрации провоспалительных цитокинов и KL-6 у пациентов с РА-ИЗЛ на фоне лечения БАРИ [167]. Таким образом, ингибиторы JAK имеют определенные перспективы в лечении ИЗЛ при СЗСТ и, вероятно, РА-ИЗЛ.

Лечение обострения ИЗЛ

Фармакотерапия обострения ИЗЛ (О-ИЗЛ) при РА-ИЗЛ не разработана и основана на адаптации рекомендаций, касающихся лечения этого состояния при ИЛФ [168]: применение высоких доз ГК, внутривенное применение ЦФ или РТМ, а при РА-ИЗЛ – отмена БПВП, – однако доказательства, касающиеся эффективности этой тактики, ограничены [84, 85]. Поскольку трудно дифференцировать О-ИЗЛ от бронхолегочной инфекции, рекомендуется эмпирическая терапия антибиотиками широкого спектра действия. К сожалению, уровень прокальцитонина не позволяет дифференцировать О-ИЗЛ от легочной инфекции [169]. Попытки использования циклоспорина, РТМ в комбинации с плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином, ЦФ, такролимуса, тромбомодулина не дали позитивных результатов [170–173]. Описаны случаи развития О-ИЗЛ у пациентов с РА на фоне лечения ингибиторами ФНО- α и ТЦЗ [174–177]. Несмотря на развитие острой дыхательной недостаточности у большинства пациентов, в рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT (Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association) подчеркивается неэффективность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [178].

Антифибротические препараты

Новое направление лечения ИЗЛ связано с антифибротической терапией [179–181]. Одним из перспективных препаратов, оказывающих многофакторное влияние на различные звенья процессов фиброобразования, является нинтеданиб [182, 183]. Нинтеданиб – «мультиаргетный» ингибитор тирозинкиназы, конкурентно взаимодействующий с аденозинтрифосфат-связывающим «карманом» рецепторов между NH_2 - и COOH -терминальным участком киназного домена, подавляет сигнализацию, опосредованную рецепторами ТФР- β , ТФР- α/β , фактором роста фибробластов и фактором роста эндотелия сосудов 1–3 [182], участвующими в реализации ведущих патологических механизмов легочного фиброза. Кроме того, нинтеданиб подавляет активность киназ, участвующих в развитии воспаления (SRS-семейство киназ и др.). Получены данные о способности нинтеданиба подавлять развитие легочного фиброза у мышей линии SKG [184]. Выявлены многочисленные иммуномодулирующие эффекты нинтеданиба: подавление активации CD3-/CD28-клеток и синтеза интерферона (ИФН) γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-12 [185]. Однако значение этого механизма в реализации эффективности нинтеданиба при ИЗЛ не ясно. Данные, касающиеся эффективности нинтеданиба в отношении прогрессирования ИЗЛ при ССД-ИЗЛ и СЗСТ-ИЗЛ, суммированы в таблице 3.

Таблица 3. Эффективность антифиброзной терапии нинтеданибом и пирфенидоном при интерстициальных заболеваниях легких

РПКИ	Характеристика	Число пациентов	Результаты
SENSCIS (РПКИ фазы III; 52 нед.)	Нинтеданиб 150 мг 2 раза в день Первичная конечная точка: ежегодное снижение ФЖЕЛ	ССД – 576 пациентов: нинтеданиб (n=288), ПЛ (n=288)	Скорректированное годовое снижение ФЖЕЛ: нинтеданиб –52,5 мл/год; ПЛ –93,3 мл/год (p=0,04)
INBUILD (РПКИ фазы III; 52 нед.)	Нинтеданиб 150 мг 2 раза в день Первичная конечная точка: ежегодное снижение ФЖЕЛ	Прогрессирующий субтип ИЗЛ (n=633; 25,6% – аутоиммунная форма ИЗЛ): нинтеданиб (n=332); ПЛ (n=331) РА-ИЗЛ (n=89): нинтеданиб (n=42); ПЛ (n=47)	Скорректированное годовое снижение ФЖЕЛ – РА-ИЗЛ: нинтеданиб –82,6 мл/год; ПЛ –199,3 мл/год (p<0,037)
TRAIL 1 (РПКИ фазы II; 52 нед.)	Пирфенидон 2403 мг/день Первичная конечная точка: ежегодное снижение ФЖЕЛ на 10%	РА-ИЗЛ (n=123): пирфенидон (n=63); ПЛ (n=60)	Снижение ФЖЕЛ >10% или летальность: пирфенидон 11,1%; ПЛ 15,0% (p=0,4823) Снижение ФЖЕЛ Все пациенты: пирфенидон –66 мл; ПЛ –146 мл (p=0,0082) Пациенты с ОИП: пирфенидон –43 мл; ПЛ –169 мл (p=0,0014)

Примечание: РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ССД – системная склеродермия; ПЛ – плацебо; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РА – ревматоидный артрит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония

Завершены крупные РПКИ нинтеданиба у больных ССД-ИЗЛ (SENSCIS; n=576) [90, 186–192] и другими СЗСТ-ИЗЛ, включая РА-ИЗЛ (INBUILD; более 600 пациентов) [193–196] и ИФЛ (TOMORROW, INPULSIS) [197], в которых продемонстрировано замедление отрицательной динамики показателей ФЖЕЛ в группах нинтеданиба по сравнению с плацебо (ПЛ) в общей популяции пациентов с ИЗЛ и ССД-ИЗЛ и в подгруппе пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При субанализе данных РПКИ INBUILD была выделена группа пациентов (n=89) с РА-ИЗЛ (42 пациента получали нинтеданиб, 47 – ПЛ). Средний возраст пациентов составил 66,9 года, 60,7% были мужчинами, 64% – курильщиками, 85,6% страдали ОИП (по данным КТВР). 21,3% обследованных получали ГИБП, 53,9% – БПВП, 73,0% – ГК (<20 мг/день) [196]. Как видно из рисунка 1, замедление снижения ФЖЕЛ в такой же степени имело место в группе пациентов с РА-ИЗЛ, как и у всех включенных в РПКИ пациентов. Наиболее частой НЛР была диарея – у 63,4% и 27,3% пациентов в группах нинтеданиба и ПЛ соответственно. Однако переносимость препарата послужила причиной отмены терапии только в 17% случаев при приеме нинтеданиба по сравнению с 10%

в группе ПЛ. Во многих странах, в том числе в России, нинтеданиб зарегистрирован для лечения ИЗЛ различной этиологии и применяется при фиброзирующем варианте ИЗЛ у пациентов с ССД, РА, дерматомиозитом и др.

Новые возможности антифиброзной терапии связаны с применением препарата пирфенидон, обладающего как антифиброзными, так и противовоспалительными эффектами [198, 199], который зарегистрирован для лечения ИЛФ [200–203]. Пирфенидон представляет собой малую молекулу, по структуре являющуюся модифицированным фенилперидином. Механизмы действия препарата до конца не ясны, но, вероятно, связаны с ингибцией стресс-активированных киназ, модулирующих экспрессию «профибротических» факторов и «провоспалительных» цитокинов, включая ТФР-β, ТФР-α/-β, стромального фактора/С-Х-С лиганд 12, ФНО-α, ИЛ-1β, и «профиброзных» цитокинов Th 2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-13). Клеточные эффекты пирфенидона проявляются подавлением пролиферации фибробластов, активации альвеолярных макрофагов и отложения белков внеклеточного матрикса. Имеются данные о способности пирфенидона подавлять развитие коллагенового артрита [199].



Рис. 1. Скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (мл/год) через 52 недели у всех пациентов и у пациентов с РА-ИЗЛ на фоне лечения нинтеданибом по сравнению с плацебо: РА-ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких на фоне ревматоидного артрита

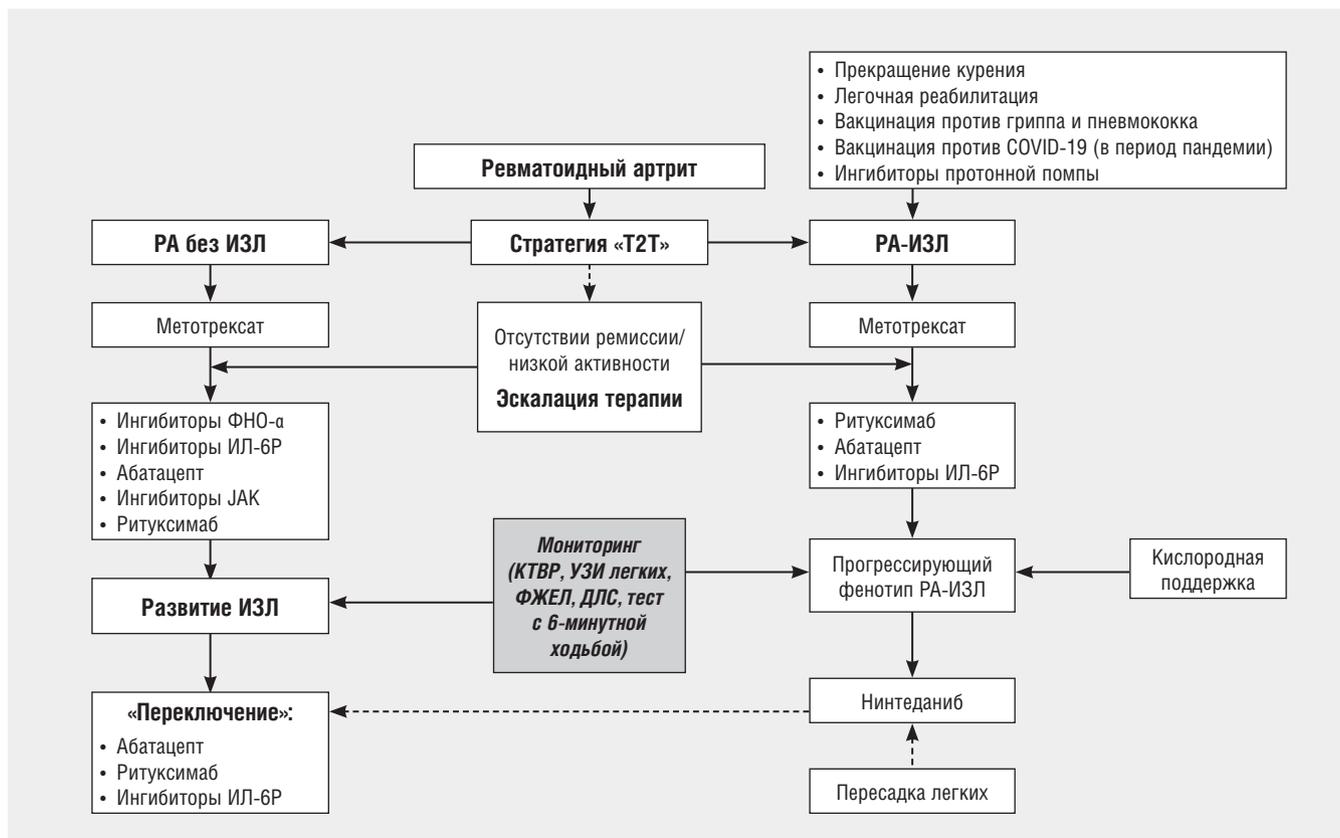


Рис. 2. Алгоритм терапии ревматоидного артрита в зависимости от развития интерстициального заболевания легких: РА – ревматоидный артрит; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; T2T – «лечение до достижения цели» («treat-to-target»); ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; JAK – Янус-киназа (*Janus kinase*); КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; УЗИ – ультразвуковое исследование; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузная способность легких

Эффективность пирфенидона при РА-ИЗЛ изучалась в рамках РПКИ фазы II (TRAIL1) (табл. 3), которое было приостановлено из-за невозможности набрать достаточное число пациентов в запланированные сроки на фоне пандемии COVID-19 [204]. Тем не менее результаты, касающиеся 123 пациентов с РА-ИЗЛ, свидетельствуют о том, что лечение пирфенидоном приводит к замедлению снижения ФЖЕЛ на 55%, а в подгруппе пациентов с ОИП-паттерном фиброза – на 75%.

Заключение

ИЗЛ – тяжелое экстраартикулярное (системное) проявление РА, которое может развиваться в течение всей болезни – от доклинической до развернутой стадии. Обнаружение АЦБ в ткани легких и мокроте, в том числе до клинического дебюта заболевания, позволяет предположить участие патологии легких в патогенезе РА [15]. Обсуждаются «перекрещивающиеся» механизмы патогенеза РА-ИЗЛ и ИЛФ, связанные с «дисрегуляцией» синтеза «профибротических» и «провоспалительных» цитокинов и факторов роста [205, 206].

Получены данные, подтверждающие центральное место МТ в лечении РА в целом [135] и РА-ИЗЛ в частности (снижение риска развития и прогрессирования ИЗЛ). При эскалации терапии у пациентов с РА-ИЗЛ предпочтительнее отдавать АБА и РТМ, ингибиторы ФНО- α стоит назначать с осторожностью, а эффективность и безопасность ингибиторов ИЛ-6 и ингибиторов

JAK требует дополнительных исследований. При прогрессирующем субтипе РА-ИЗЛ рекомендуется инициировать антифиброзную терапию (нинтеданиб), в то время как место пирфенидона пока не определено. Следует подчеркнуть, что предлагаемый нами алгоритм терапии пациентов с РА-ИЗЛ (рис. 2) носит предварительный характер. Оптимальная тактика лечения пациентов, направленная на гармонизацию противовоспалительных и антифиброзного эффектов, с учетом потенциальной токсичности препаратов в долгосрочной перспективе нуждается в дальнейшей разработке. В настоящее время запланировано несколько РПКИ, касающихся эффективности терапии РА-ИЗЛ (табл. 4).

Таблица 4. Основные РПКИ при РА-ИЗЛ

РПКИ	Препарат	План исследований	Первичная конечная точка
APRIL	Абатацепт	Открытое	Динамика ФЖЕЛ через 24 нед.
PULMORA	ТОФА в сравнении с МТ	РПКИ	Динамика общего счета ИЗЛ по данным КТВР через 24 нед.
NCT4928586	БПВП и пирфенидон	Проспективное, когортное	Динамика ФЖЕЛ и ДСЛ через 12 мес.

Примечание: РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ТОФА – тофацитиниб; МТ – метотрексат; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; КТВР – компьютерной томографии высокого разрешения; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ДСЛ – диффузная способность легких

Новые проблемы диагностики и лечения РА-ИЗЛ возникли в период пандемии COVID-19. Во-первых, поражение легких (по данным КТВР) при РА-ИЗЛ имеет сходные черты с COVID-19-пневмонией [207, 208]; во-вторых, у пациентов с РА-ИЗЛ наблюдается тяжелое течение COVID-19 [209–212], а инфекция SARS-CoV-2 может индуцировать развитие О-РА-ИЗЛ [213, 214]. Хотя ГК, ингибиторы ИЛ-6 и ингибиторы JAK широко применяются для лечения COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [215], данные регистров свидетельствуют о возможном риске инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 у пациентов РА, получающих ГК, ингибиторы JAK и особенно РТМ [216, 217]. Поэтому в период пандемии COVID-19 в алгоритм ведения пациентов с РА-ИЗЛ должны быть внесены коррективы, направленные в первую очередь на минимизацию ГК терапии и применения РТМ. В этом контексте

заслуживают особого внимания перспективы применения нинтеданиба в отношении снижения риска тяжелого течения COVID-19, развития фиброза легких у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [218] и, возможно, улучшения прогноза у пациентов с РА-ИЗЛ, перенесших COVID-19.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.).

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
- Greenblatt HK, Kim HA, Bettner LF, Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):289–296. doi: 10.1097/BOR.0000000000000708
- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
- Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):76–80. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):76–80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1206
- Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Поражение легких при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):451–457. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):451–457 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-451-457
- Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(2):225–236. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004
- Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):545–560. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.003
- Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7915340. doi: 10.1155/2017/7915340
- Laria A, Lurati AM, Zizzo G, Zaccara E, Mazzocchi D, Re KA, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A practical review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:837133. doi: 10.3389/fmed.2022.837133
- McDermott GC, Doyle TJ, Sparks JA. Interstitial lung disease throughout the rheumatoid arthritis disease course. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(3):284–291. doi: 10.1097/BOR.0000000000000787
- Kelly C, Emery P, Dieude P. Current issues in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease (RA-ILD). *Lancet Rheum*. 2021;3(11):e798–e807. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00250-2
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021
- Ishikawa Y, Terao C. The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: A narrative review. *Cells*. 2020;9(2):475. doi: 10.3390/cells9020475
- Demoruelle MK, Wilson TM, Deane KD. Lung inflammation in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2020;294(1):124–132. doi: 10.1111/imr.12842
- Wang D, Zhang J, Lau J, Wang S, Taneja V, Matteson EL, et al. Mechanisms of lung disease Development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):581–596. doi: 10.1038/s41584-019-0275-x
- Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):542–557. doi: 10.1038/s41584-018-0070-0
- Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):542–549. doi: 10.1002/art.39971
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–1591. doi: 10.1002/art.27405
- Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease in the United States: Prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J Rheumatol*. 2019;46(4):360–369. doi: 10.3899/jrheum.171315
- Chirila RM, Berianu F, Abril A, Butendieck RR Jr. Extra-articular involvement of rheumatoid arthritis in three seropositive patients in the absence of initial joint involvement. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1613–1617. doi: 10.1002/iid3.514
- Singh K, Al-Sadawi M, Ortega RR, Akter K, Zrodowski T, Zmijewski C, et al. Interstitial lung disease as the initial manifestation of rheumatoid arthritis: A case report and review of the literature. *Am J Med Case Rep*. 2019;7(12):342–347. doi: 10.12691/ajmcr-7-12-10
- Bernstein EJ, Barr RG, Austin JHM, Kawut SM, Raghu G, Sell JL, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies and subclinical interstitial lung disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Thorax*. 2016;71(12):1082–1090. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208932
- Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies

- but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med.* 2012;106(7):1040-1047. doi: 10.1016/j.rmed.2012.03.006
25. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1700-1706. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138
 26. Chen J, Chen Y, Liu D, Lin Y, Zhu L, Song S, et al. Predictors of long-term prognosis in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):9469. doi: 10.1038/s41598-022-13474-w
 27. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(4):493-500. doi: 10.1111/resp.12234
 28. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2021;22(1):264. doi: 10.1186/s12931-021-01856-z
 29. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al.; ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: Results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1483-149. doi: 10.1093/rheumatology/keq035
 30. Nieto MA, Rodriguez-Nieto MJ, Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno F, Leon L, Vadillo C, et al. Mortality rate in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: The role of radiographic patterns. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):205. doi: 10.1186/s12890-021-01569-5
 31. Kim D, Cho SK, Choi CB, Choe JY, Chung WT, Hong SJ, et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(10):1735-1745. doi: 10.1007/s00296-017-3781-7
 32. Furukawa H, Oka S, Higuchi T, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, et al. Biomarkers for interstitial lung disease and acute-onset diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211022506. doi: 10.1177/1759720X211022506
 33. Florescu A, Gherghina FL, Muşetescu AE, Pădureanu V, Roşu A, Florescu MM, et al. Novel biomarkers, diagnostic and therapeutic approach in rheumatoid arthritis interstitial lung disease – A narrative review. *Biomedicines.* 2022;10(6):1367. doi: 10.3390/biomedicines10061367
 34. Amigues I, Ramadurai D, Swigris JJ. Current perspectives on emerging biomarkers for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:229-235. doi: 10.2147/OARRR.S166070
 35. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2209-2219. doi: 10.1056/NEJMoa1801562
 36. Juge PA, Solomon JJ, van Moorsel CHM, Garofoli R, Lee JS, Louis-Sydney F, et al. MUC5B promoter variant rs35705950 and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease survival and progression. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):996-1004. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.002
 37. Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, Lynch D, Kurche J, Wang L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1567-1591. doi: 10.1152/physrev.00004.2016
 38. Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J.* 2019;53(4):1801641. doi: 10.1183/13993003.01641-2018
 39. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602314. doi: 10.1183/13993003.02314-2016
 40. Hoffman TW, van Moorsel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):269-280. doi: 10.1097/MCP.0000000000000475
 41. Shirai Y, Honda S, Ikari K, Kanai M, Takeda Y, Kamatani Y, et al. Association of the *RPA3-UMAD1* locus with interstitial lung diseases complicated with rheumatoid arthritis in Japanese. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1305-1309. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217256
 42. Xie S, Li S, Chen B, Zhu Q, Xu L, Li F. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(11):4533-4543. doi: 10.1007/s10067-021-05808-2
 43. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1487-1494. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203160
 44. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1472-1482. doi: 10.1002/art.40904
 45. Juge PA, Granger B, Debray MP, Ebstein E, Louis-Sydney F, Kedra J, et al. POS0062. A risk score to detect subclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:247-248. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3722
 46. Wilson TM, Trent B, Kuhn KA, Demoruelle MK. Microbial influences of mucosal immunity in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(11):83. doi: 10.1007/s11926-020-00960-1
 47. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Ohmura K, Tanaka M, Ito H, et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1480-1487. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215463
 48. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, Chartier-Logan CJ, Parish MC, Pedraza IF, et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2545-2554. doi: 10.1002/art.38066
 49. Demoruelle MK, Bowers E, Lahey LJ, Sokolove J, Purmalek M, Seto NL, et al. Antibody responses to citrullinated and noncitrullinated antigens in the sputum of subjects with rheumatoid arthritis and subjects at risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):516-527. doi: 10.1002/art.40401
 50. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, Olsen H, Hensvold AH, Harju A, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(1):31-39. doi: 10.1002/art.38201
 51. Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Königshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(12):705-730. doi: 10.1038/s41584-019-0322-7
 52. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleki A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):143-150. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217230
 53. Keith RC, Powers JL, Redente EF, Sergew A, Martin RJ, Gizinski A, et al. A novel model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in SKG mice. *Exp Lung Res.* 2012;38(2):55-66. doi: 10.3109/01902148.2011.636139
 54. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(10):1544-1554. doi: 10.1002/art.40574
 55. Okamoto Y, Devoe S, Seto N, Minarchick V, Wilson T, Rothfuss HM, et al. Association of sputum neutrophil extracellular trap subsets with IgA anti-citrullinated protein antibodies in subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):38-48. doi: 10.1002/art.41948

56. Zhang J, Wang D, Wang L, Wang S, Roden AC, Zhao H, et al. Profibrotic effect of IL-17A and elevated IL-17RA in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated lung disease support a direct role for IL-17A/IL-17RA in human fibrotic interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316(3):L487-L497. doi: 10.1152/ajplung.00301.2018
57. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
58. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
59. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: A comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1076-1084. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.001
60. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al.; British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – A large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-1682. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
61. Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur J Radiol Open*. 2020;8:100311. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100311
62. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322-1328. doi: 10.1183/09031936.00092309
63. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Brief report: Pulmonary function tests: High rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3256-3261. doi: 10.1002/art.39405
64. Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE, Vancheri A, Sambataro D, Palmucci S, et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:17. doi: 10.1186/s40248-019-0179-2
65. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1411-1417. doi: 10.1183/09031936.00019210
66. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47(2):588-596. doi: 10.1183/13993003.00357-2015
67. Бестаев ДВ, Волков АВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Изучение показателей функции внешнего дыхания и их взаимосвязи с клинической активностью больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):192-194. [Bestaev DV, Volkov AV, Karateev DE, Nasonov EL. A study of some parameters of the external respiratory function and their relationship to the clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):192-194 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-192-194
68. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology*. 2014;270(2):583-588. doi: 10.1148/radiol.13130187
69. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST
70. Jacob J, Hirani N, van Moersel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800869. doi: 10.1183/13993003.00869-2018
71. Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5247-5257. doi: 10.21037/jtd.2019.11.73
72. Kim HC, Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Chae EJ, Han M, et al. Risk prediction model in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respirology*. 2020;25(12):1257-1264. doi: 10.1111/resp.13848
73. Овсянникова ОВ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Денисова ОВ, Старовойтова МН. Ультразвуковое сканирование: возможности и перспективы для оценки поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):80-87. [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Starovoitova MN. Ultrasound scanning: possibilities and prospects of evaluating lung involvement in systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):80-87 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1298
74. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):199-203.
75. Foth DS, Helal A, Rizk MS, Esaily HA. Serum Krebs von den Lungen-6 and lung ultrasound B lines as potential diagnostic and prognostic factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2689-2697. doi: 10.1007/s10067-021-05585-y
76. Zhang T, Shen P, Duan C, Gao L. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2021;12:745233. doi: 10.3389/fimmu.2021.745233
77. Wang Y, Chen S, Zheng S, Lin J, Hu S, Zhuang J, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: Review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):212. doi: 10.1186/s13075-021-02586-9
78. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, Kodama K, Nogi S, Tsuno H, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):458-464. doi: 10.1080/14397595.2019.1621462
79. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2018;27(150):180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018
80. Ананьева ЛП, Авдеев СН, Тюрин ИЕ, Лила АМ, Загребнева АИ, Маслянский АЛ, и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):631-636. [Ananieva LP, Avdeev SN, Tyurin IE, Lila AM, Zagrebneva AI, Maslyanskiy AL, et al. Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):631-636 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-631-636
81. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Francisco E, Aguilar-Hurtado MC, et al. Predictors of progression and mortality in patients with prevalent

- rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A prospective cohort study. *J Clin Med*. 2021;10(4):874. doi: 10.3390/jcm10040874
82. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Hidalgo Conde A, Arnedo Díez de Los Ríos R, et al. Characteristics and predictors of progression interstitial lung disease in rheumatoid arthritis compared with other autoimmune disease: A retrospective cohort study. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1794. doi: 10.3390/diagnostics11101794
 83. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al.; Erice ILD Working Group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-934. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6
 84. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):85-96. doi: 10.1038/s41584-021-00721-z
 85. Izuka S, Yamashita H, Iba A, Takahashi Y, Kaneko H. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Clinical features and prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2348-2354. doi: 10.1093/rheumatology/keaa608
 86. 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
 87. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
 88. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022;21(5):103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056
 89. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarani C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Lights and shadows. *J Clin Med*. 2020;9(4):1082. doi: 10.3390/jcm9041082
 90. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):255-263. doi: 10.1097/BOR.0000000000000703
 91. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501
 92. Diesler R, Cottin V. Pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: From pathophysiology to treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(5):541-553. doi: 10.1080/17476348.2022.2089116
 93. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512
 94. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
 95. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 96. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30
 97. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2585-2589. doi: 10.1007/s10067-016-3357-z
 98. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2
 99. van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221117002. doi: 10.1177/17534666221117002
 100. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(5):640-646. doi: 10.3899/jrheum.121043
 101. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: Mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718-1719. doi: 10.1001/archinte.168.15.1718
 102. Kelly C, Young A, Ahmad Y, Dawson J, Carty S, Nisar M, et al. The effect of steroids, azathioprine and mycophenolate on the risk of death in rheumatoid lung disease. *Rheumatology*. 2016;55(1):i99.
 103. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-812. doi: 10.1002/art.38322
 104. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-860. doi: 10.3899/jrheum.150674
 105. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020
 106. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15640. doi: 10.1038/s41598-020-72768-z
 107. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):346-352. doi: 10.1093/rheumatology/keaa327
 108. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1457-1470. doi: 10.1007/s10067-019-04846-1
 109. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466
 110. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):68-71. doi: 10.1016/j.reuma.2011.12.008
 111. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5
 112. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid

- arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- α agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):43-52.
113. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1086-1091. doi: 10.1136/ard.2009.120626
 114. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Angel or demon? *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2111-2125. doi: 10.2147/DDDT.S204730
 115. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-264. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002
 116. Nelson D, McLaughlin M, Östör A. Abatacept and its impact on interstitial lung disease: A systematic literature review. *Ann Rheumatic Dis*. 2015;74:1015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2004
 117. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Fuego-Varela C, García-Studer A, Perez-Gómez N, Romero-Barco CM, et al. Safety and effectiveness of abatacept in a prospective cohort of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Biomedicines*. 2022;10(7):1480. doi: 10.3390/biomedicines10071480
 118. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: National multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-3916. doi: 10.1093/rheumatology/keaa621
 119. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-SanJuan F, Loricera J, et al.; Spanish Collaborative Group of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis – Multicentre study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):299-308. doi: 10.1093/rheumatology/keab317
 120. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of abatacept in Italian patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A multicenter retrospective study. *J Clin Med*. 2020;9(1):277. doi: 10.3390/jcm9010277
 121. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Short-term outcomes and predictors of progression. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):4861-4867. doi: 10.1007/s10067-021-05854-w
 122. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F, et al. Effect of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs on airway and interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2019;58(12):1703-1712. doi: 10.2169/internalmedicine.2226-18
 123. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: A multicentre retrospective study. *Intern Med J*. 2020;50(9):1085-1090. doi: 10.1111/imj.14670
 124. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, case-control study. *Rheumatol Int*. 2016;36(6):881-889. doi: 10.1007/s00296-016-3478-3
 125. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):705-712. doi: 10.1007/s10787-022-00936-w
 126. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases – A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297-2305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289
 127. Mena-Vázquez N, Redondo-Rodríguez R, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Ariza S, Ortega-Castro R, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(4):927. doi: 10.3390/jcm11040927
 128. Matteson E, Bongartz T, Ryu J, Crowson C, Hartman T, Dellaripa P. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2012;2(3):53-58. doi: 10.4236/ojra.2012.23011
 129. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernate O, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2099-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kez673
 130. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1348-1357. doi: 10.1093/rheumatology/kez072
 131. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Kelly C. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD Open*. 2017;3(1):e000473. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000473
 132. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-626. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.005
 133. Cronin O, McKnight O, Keir L, Ralston SH, Hirani N, Harris H. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):921-928. doi: 10.1007/s00296-021-04835-1
 134. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
 135. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
 136. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238
 137. Conway R, Nikiphorou E. Treating interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – The embers of hope. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3589-3590. doi: 10.1093/rheumatology/keaa516
 138. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013; 30(3):167-176.
 139. Sueoka N, Sueoka E, Miyazaki Y, Okabe S, Kurosumi M, Takayama S, et al. Molecular pathogenesis of interstitial pneumonitis with TNF-alpha transgenic mice. *Cytokine*. 1998;10(2):124-131. doi: 10.1006/cyto.1997.0267
 140. Hou J, Ma T, Cao H, Chen Y, Wang C, Chen X, et al. TNF- α -induced NF- κ B activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary

- fibrosis. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):2409-2419. doi: 10.1002/jcp.26112
141. Ortiz LA, Lasky J, Hamilton RF Jr, Holian A, Hoyle GW, Banks W, et al. Expression of TNF and the necessity of TNF receptors in bleomycin-induced lung injury in mice. *Exp Lung Res.* 1998;24(6):721-743. doi: 10.3109/01902149809099592
 142. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *Korean J Intern Med.* 2015;30(1):104-109. doi: 10.3904/kjim.2015.30.1.104
 143. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):e3-e42. doi: 10.1093/rheumatology/key208
 144. Balsa Criado A, Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide, actualización 2019. URL: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf> (Accessed: 22nd February 2020).
 145. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(2):157-163. doi: 10.1093/rheumatology/keh464
 146. Boleto G, Guignabert C, Pezet S, Cauvet A, Sadoine J, Tu L, et al. T-cell costimulation blockade is effective in experimental digestive and lung tissue fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):197. doi: 10.1186/s13075-018-1694-9
 147. Ponsoye M, Frantz C, Ruzehaji N, Nicco C, Elhai M, Ruiz B, et al. Treatment with abatacept prevents experimental dermal fibrosis and induces regression of established inflammation-driven fibrosis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2142-2149. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208213
 148. Jiménez-Alvarez L, Arreola JL, Ramírez-Martínez G, Ortiz-Quintero B, Gaxiola M, Reynoso-Robles R, et al. The effect of CTLA-4Ig, a CD28/B7 antagonist, on the lung inflammation and T cell subset profile during murine hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol.* 2011;91(3):718-722. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.09.010
 149. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41420-021-00437-9
 150. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE; 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
 151. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, 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
 152. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5): 539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
 153. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: Pathogenic mechanisms and treatment prospects. *Front Immunol.* 2021;12:750753. doi: 10.3389/fimmu.2021.750753
 154. de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
 155. Ананьева ЛП. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):520-531. [Ananieva LP. Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5): 520-531 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-520-531
 156. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):265-273. [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoitova MN, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: One-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):265-273 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
 157. Bellan M, Patrucco F, Barone-Adesi F, Gavelli F, Castello LM, Nerviani A, et al. Targeting CD20 in the treatment of interstitial lung diseases related to connective tissue diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(2):102453. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102453
 158. Montero P, Milara J, Roger I, Cortijo J. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6211. doi: 10.3390/ijms22126211
 159. Sendo S, Saegusa J, Yamada H, Nishimura K, Morinobu A. Tofacitinib facilitates the expansion of myeloid-derived suppressor cells and ameliorates interstitial lung disease in SKG mice. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):184. doi: 10.1186/s13075-019-1963-2
 160. Wang S, Liu M, Li X, Zhang J, Wang F, Zhang C, et al. Canonical and noncanonical regulatory roles for JAK2 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *FASEB J.* 2022;36(6):e22336. doi: 10.1096/fj.202101436R
 161. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ, et al.; MEDRA5 (Spanish MDA5 Register) group (listed contributors at the end of the article). Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):776-790. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.007
 162. Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2217-2225. doi: 10.1093/rheumatology/keaa117
 163. Salvarani C, Sebastiani M, Dieude P, Garcia M, Deberdt W, Rogai V, et al. Baricitinib and the risk of incident interstitial lung disease: A descriptive clinical case report from clinical trials. *Rheumatol Ther.* 2021;8(3):1435-1441. doi: 10.1007/s40744-021-00332-w
 164. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Fischer A, et al. Incidence rates of interstitial lung disease events in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients: Post hoc analysis from 21 clinical trials. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(8):e482-e490. doi: 10.1097/RHU.0000000000001552
 165. Saldarriaga-Riuera LM, López-Villegas VJ. Janus kinase inhibitors as a therapeutic option in rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease. Report of four cases. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2019;26(2):137-139.
 166. Vacchi C, Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Andrisani D, et al. Tofacitinib for the treatment of severe interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis. *Case Rep Med.* 2021;2021:6652845. doi: 10.1155/2021/6652845
 167. d'Alessandro M, Perillo F, Metella Refini R, Bergantini L, Bellisai F, Selvi E, et al. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory

- biomarkers in a real-life setting. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106748. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106748
168. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265-275. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI
 169. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):903-907. doi: 10.7150/ijms.4972
 170. Inase N, Sawada M, Ohtani Y, Miyake S, Isogai S, Sakashita H, et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med.* 2003;42(7):565-570. doi: 10.2169/internalmedicine.42.565
 171. Donahoe M, Valentine VG, Chien N, Gibson KF, Raval JS, Saul M, et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127771. doi: 10.1371/journal.pone.0127771
 172. Horita N, Akahane M, Okada Y, Kobayashi Y, Arai T, Amano I, et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2011;50(3):189-195. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4327
 173. Nakamura K, Ohbe H, Ikeda K, Uda K, Furuya H, Furuta S, et al. Intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A propensity-matched analysis using a nationwide inpatient database. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):977-982. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.008
 174. Pearce F, Johnson SR, Courtney P. Interstitial lung disease following certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):578-580. doi: 10.1093/rheumatology/ker309
 175. Lager J, Hilberg O, Løkke A, Bendstrup E. Severe interstitial lung disease following treatment with certolizumab pegol: A case report. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):414-416. doi: 10.1183/09059180.00002013
 176. Migita K, Tsuji Y, Hisatomi K, Shigeno R, Izumi Y, Iwanaga N, et al. Acute exacerbation of rheumatoid interstitial lung disease during the maintenance therapy with certolizumab pegol. *Mod Rheumatol.* 2017;27(6):1079-1082. doi: 10.3109/14397595.2015.1059008
 177. Kawashiri SY, Kawakami A, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Eguchi K. A fatal case of acute exacerbation of interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tocilizumab. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):4023-4026. doi: 10.1007/s00296-010-1525-z
 178. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
 179. Liang M, Matteson EL, Abril A, Distler JHW. The role of antifibrotics in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221074457. doi: 10.1177/1759720X221074457
 180. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190022. doi: 10.1183/16000617.0022-2019
 181. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;160(5):1751-1763. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.049
 182. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1434-1445. doi: 10.1183/09031936.00174914
 183. Lamb YN. Nintedanib: A review in fibrotic interstitial lung diseases. *Drugs.* 2021;81(5):575-586. doi: 10.1007/s40265-021-01487-0
 184. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349(2):209-220. doi: 10.1124/jpet.113.208223
 185. Ubieta K, Thomas MJ, Wollin L. The effect of nintedanib on T-cell activation, subsets and functions. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:997-1011. doi: 10.2147/DDDT.S288369
 186. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
 187. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allamore Y, Assassi S, Azuma A, et al.; SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: A subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):96-106. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30330-1
 188. Kuwana M, Allamore Y, Denton CP, Distler JHW, Steen V, Khanna D, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analyses by autoantibody status and modified Rodnan skin thickness score. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):518-526. doi: 10.1002/art.41965
 189. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, Volkman ER, Aringer M, Castellvi I, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Further analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):671-676. doi: 10.1002/art.41576
 190. Azuma A, Chung L, Behera D, Chung M, Kondoh Y, Ogura T, et al.; SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Respir Investig.* 2021;59(2):252-259. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.005
 191. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
 192. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK, et al.; SENSICIS trial investigators. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1478-1484. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217331
 193. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
 194. Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in patients with autoimmune disease-related progressive fibrosing interstitial lung diseases: Subgroup analysis of the INBUILD trial. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(6):1039-1047. doi: 10.1002/art.42075
 195. Cottin V, Richeldi L, Rosas I, Otaola M, Song JW, Tomassetti S, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2021;22(1):84. doi: 10.1186/s12931-021-01668-1
 196. Kelly C, Matteson E, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, et al.; on behalf of the INBUILD Trial Investigators. OP0124. Effects of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis (RA-ILD) in the INBUILD trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:69. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.969
 197. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med.* 2016;113:74-79. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001
 198. Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: Molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(4):413-422. doi: 10.1165/rncmb.2019-0328TR

199. Gan D, Cheng W, Ke L, Sun AR, Jia Q, Chen J, et al. Repurposing of pirfenidone (anti-pulmonary fibrosis drug) for treatment of rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol.* 2021;12:631891. doi: 10.3389/fphar.2021.631891
200. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4
201. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1402582
202. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8
203. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170057. doi: 10.1183/16000617.0057-2017
204. Solomon JJ, Danoff S, Woodhead F, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al.; the TRAIL1 Network Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 study of safety, tolerability and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis interstitial lung disease. medRxiv 2022.04.01.22273270; doi: 10.1101/2022.04.01.22273270
205. Shenderov K, Collins SL, Powell JD, Horton MR. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2021;131(2):e143226. doi: 10.1172/JCI143226
206. Ma H, Liu S, Li S, Xia Y. Targeting growth factor and cytokine pathways to treat idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:918771. doi: 10.3389/fphar.2022.918771
207. Williamson J, Black L, Black A, Koduri G, Kelly C. There are similarities between rheumatic disease with lung involvement and COVID-19 pneumonia. *Ir J Med Sci.* 2022;191(1):1-5. doi: 10.1007/s11845-021-02545-y
208. Manfredi A, Luppi F, Cassone G, Vacchi C, Salvarani C, Sebastiani M. Pathogenesis and treatment of idiopathic and rheumatoid arthritis-related interstitial pneumonia. The possible lesson from COVID-19 pneumonia. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(8):751-770. doi: 10.1080/1744666X.2020.1803064
209. Eder L, Croxford R, Drucker AM, Mendel A, Kuriya B, Touma Z, et al. COVID-19 hospitalizations, intensive care unit stays, ventilation, and death among patients with immune-mediated inflammatory diseases compared to controls. *J Rheumatol.* 2022;49(5):523-530. doi: 10.3899/jrheum.211012
210. FAI2R/SFR/SNFM/ISO/REMIP/CRI/IMIDIATE Consortium and Contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
211. Gilbert E, Figueroa-Parra G, Valenzuela-Almada M, Vallejo S, Neville MR, Patel N, et al. OP0251. Impact of interstitial lung disease on severe COVID-19 outcomes for patients with rheumatoid arthritis: A multicenter study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:164-165. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2973
212. Zhao J, Metra B, George G, Roman J, Mallon J, Sundaram B, et al. Mortality among patients with COVID-19 and different interstitial lung disease subtypes: A multicenter cohort study. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(8):1435-1437. doi: 10.1513/AnnalsATS.202202-137RL
213. Fonseca M, Summer R, Roman J. Acute exacerbation of interstitial lung disease as a sequela of COVID-19 pneumonia. *Am J Med Sci.* 2021;361(1):126-129. doi: 10.1016/j.amjms.2020.08.017
214. Torun S, Karaman I. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis misdiagnosed as COVID-19: A case report. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:844609. doi: 10.3389/fmed.2022.844609
215. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
216. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
217. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
218. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3

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

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

Авдеев С.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

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

³ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» 129090, Российская Федерация, Москва, Большая Серпуховская пл., 3

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

³N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine 129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya square, 3

Контакты: Бялик Валерий Евгеньевич, DoctorBjalik@yandex.ru
Contacts: Valerii Bialik, DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 23.08.2022
Принята 01.11.2022

Аваскулярный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2

В.Е. Бялик¹, А.Е. Каратеев¹, Е.И. Бялик^{1,2}, М.А. Макаров¹, С.А. Макаров¹, А.А. Роскидайло¹, В.А. Нестеренко¹, А.М. Лиля^{1,2}, М.А. Малыгина³

Пандемия коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 — ведущая медицинская проблема, находящаяся в центре внимания представителей всех медицинских специальностей. Помимо борьбы с самой инфекцией COVID-19, все более актуальной становится задача профилактики и лечения широкого спектра осложнений, возникающих после перенесенного заболевания. Одним из этих осложнений является аваскулярный некроз (АН) костной ткани — тяжелая патология, приводящая к серьезным страданиям, снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. За период с 2020 по 2022 г. в мировой литературе появилось 9 обзоров, посвященных патогенезу, клиническим особенностям и возможностям терапии данного осложнения. В этот же период были опубликованы 5 статей с описанием клинических наблюдений АН после перенесенного COVID-19.

Целью настоящей работы являются демонстрация собственных клинических наблюдений, а также обзор имеющихся литературных данных по проблеме АН после перенесенной инфекции COVID-19.

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что АН после перенесенного COVID-19 наиболее часто развивается в головке бедренной кости (>50% случаев), возникает независимо от тяжести COVID-19 и кумулятивной дозы глюкокортикоидов, использованных в остром периоде болезни. Представляется целесообразным выполнять всем пациентам, переболевшим COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах, магнитно-резонансную томографию тазобедренных суставов не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после реконвалесценции.

Ключевые слова: аваскулярный некроз, COVID-19, вторичный остеоартрит, тазобедренный сустав, плечевой сустав, глюкокортикоиды

Для цитирования: Бялик ВЕ, Каратеев АЕ, Бялик ЕИ, Макаров МА, Макаров СА, Роскидайло АА, Нестеренко ВА, Лиля АМ, Малыгина МА. Аваскулярный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):535–545.

AVASCULAR NECROSIS OF THE EPIPHYSES OF BONES IN PATIENTS WHO HAVE HAD SARS-COV-2 INFECTION: CLINICAL OBSERVATIONS AND A NARRATIVE REVIEW OF LITERATURE DATA

Valerii E. Bialik¹, Andrey E. Karateev¹, Evgeny I. Bialik^{1,2}, Maxim A. Makarov¹, Sergey A. Makarov¹, Anastasiia A. Roskidailo¹, Vadim A. Nesterenko¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Marina A. Malygina³

The SARS-CoV-2 coronavirus pandemic is a leading medical problem that is in the focus of attention of representatives of all medical specialties. In addition to fighting the COVID-19 infection itself, the task of preventing and treating a wide range of complications arising after the disease is becoming increasingly urgent. One of these complications is avascular necrosis (AN) of bone tissue — a severe pathology that leads to serious suffering, a decrease in the quality of life and disability of patients. For the period from 2020 to 2022 there are 9 reviews in the world literature devoted to the pathogenesis, clinical features and treatment possibilities of this complication. During the same period, 5 articles were published describing clinical observations of AN after suffering COVID-19.

The purpose of this work is to demonstrate our own clinical observations, as well as to review the available literature data on the problem of AN after COVID-19 infection. Based on the analysis, it can be concluded that AN after SARS-CoV-2 infection most often develops in the femoral head (>50% of cases), occurs regardless of the severity of the disease and the cumulative dose of glucocorticoids used in the acute period of the disease. It seems advisable to perform an MRI of the hip joints at least once every 3 months for all patients who have had COVID-19 in severe and moderate form during the first year after convalescence.

Key words: avascular necrosis, COVID-19, secondary osteoarthritis, hip joint, shoulder joint, glucocorticoids

For citation: Bialik VE, Karateev AE, Bialik EI, Makarov MA, Makarov SA, Roskidailo AA, Nesterenko VA, Lila AM, Malygina MA. Avascular necrosis of the epiphyses of bones in patients who have had SARS-CoV-2 infection: Clinical observations and a narrative review of literature data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):535–545 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-535-545

Актуальность

Аваскулярный некроз (АН) — ишемическое повреждение участка костной ткани в результате нарушения локального кровоснабжения [1]. Исходом АН обычно становится тяжелый вторичный остеоартрит, который сопровождается прогрессирующим нарушением функции пораженного сустава. АН очень часто вызывает интенсивную и стойкую

потерю трудоспособности. Это определяет серьезную медицинскую и социальную значимость АН, поскольку большинство пациентов с данной патологией являются лицами трудоспособного возраста (20–50 лет) [2].

Имеется ряд эпидемиологических исследований, в которых оценивалась частота АН — как отдельно взятых локализаций, так и всех случаев суммарно. Так, в США

число случаев АН головки бедренной кости (ГБК) варьирует от 20 000 до 30 000 в год, при этом 5–12% пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование (ТЭ) тазобедренного сустава (ТБС), имеют диагноз АН ГБК [3, 4]. По результатам популяционного исследования, выполненного в Швеции, заболеваемость АН (любая локализация) составляла 4,7 на 10 000 человеко-лет (3,5 на 10 000 – среди мужчин, 5,7 на 10 000 – среди женщин) [5]. В Великобритании (с 1989 по 2003 г.) частота выявления АН (любая локализация) составляла от 1,4 до 3 на 100 000 населения [1], в Дании (с 1995 по 2012 г.) – от 3,3 до 5,9 на 100 000 населения [6]. При этом в Голландии распространенность АН (любая локализация) оценивается гораздо ниже: <1 случая на 100 000 населения в год [7]. В популяционном исследовании, выполненном в Китае, распространенность АН ГБК составила 0,7% [8]. В Корее, по последним данным, она составляет 37,9 на 100 000 населения [9]. В нашей стране, по всей видимости, было проведено лишь одно клинико-эпидемиологическое исследование АН. Так, в г. Уфа АН ГБК выявлен с частотой 166 случаев на 100 000 населения [10].

По результатам Шведского популяционного исследования установлено, что АН наиболее часто поражает ГБК (46,2%), суставные поверхности коленного сустава (16,4%), кости стопы и суставные поверхности голеностопного сустава (7,4%), головку плечевой кости (4,5%), кости запястья и кисти (1,6%), локтевой сустав и кости предплечья (0,2%). Множественные локализации АН отмечались в 0,3% случаев, и еще в 23,4% случаев локализация АН не была указана [5].

К факторам риска развития АН относят: прием глюкокортикоидов (ГК); алкоголизм; курение; прием препаратов цитостатического ряда; воздействие радиоактивного излучения; серповидно-клеточную анемию; системную красную волчанку; болезнь Гоше. Также известны и другие заболевания и состояния, ассоциированные с развитием АН: антифосфолипидный синдром; системные васкулиты; ревматоидный артрит; системная склеродермия; синдром Шегрена; болезнь Крона; сахарный диабет; воспалительные заболевания кишечника; хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа; гиперурикемия/подагра; ВИЧ-инфекция; гиперлипидемия; состояние после трансплантации органов; нарушения коагуляции (дефицит антипротромбина III, дефицит протеина S, мутация в гене фактора V Лейдена, усиление активности активатора плазминогена); беременность. Несмотря на все перечисленные факторы, до 20% АН остаются с невыясненной этиологией [1, 2, 5, 6, 9, 10–16].

Наиболее часто непосредственной причиной АН становятся механическое повреждение сосудов при травме, эмболия (жиром, пузырьками азота), тромбоз, сужение просвета вследствие утолщения или внешнего сдавления стенки (васкулиты, болезнь Гоше) [16].

Пандемия COVID-19 оказала серьезное влияние на мировую общественность, экономику и здравоохранение. По данным на август 2022 г., в мире более 600 млн человек перенесли COVID-19, при этом погибло более 6,5 млн человек. В нашей стране COVID-19 перенесли более 20 млн, умерло – более 385 тыс. человек. У части больных после острого периода инфекции сохраняются симптомы так называемого постковидного синдрома («long COVID» в англоязычной литературе) [17–19]. Последний может проявляться усталостью, слабостью, головной болью, головокружением, anosmией, агевзией, дезориентацией, тревожностью,

депрессией, развитием инсульта [17, 20], поражением сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболия легочной артерии, нарушения ритма сердца, боль в груди, кардиомиопатия, фиброз миокарда) [17, 21, 22], дыхательной системы (одышка, фиброз легких) [17, 23], надпочечниковой недостаточностью [24], развитием хронической болезни почек [25, 26], а также мышечными и суставными болями (их частота достигает 60%) [17, 19, 27].

В мировой литературе появились публикации о развитии АН у лиц, перенесших COVID-19 [28–32]. Эта патология может быть как следствием поражения сосудов (тромбозы и васкулит), так и осложнением терапии ГК при тяжелых и среднетяжелых формах заболевания. Предрасполагающими к развитию АН факторами, связанными с воздействием вируса на организм человека, являются: системное воспаление; повышение уровня цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-17, фактор некроза опухоли (ФНО) α , CXCL-10; повреждение эндотелия в результате цитопатического действия вируса и гипоксии; активация тромбоцитов и тучных клеток; гиперкоагуляция и воспалительная инфильтрация стенок сосудов [33, 34]. Известно, что развитие COVID-19 может осложняться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, артериальными и венозными тромбозами сосудов различного калибра [34–36].

ГК являются важным компонентом лечения коронавирусной инфекции, протекающей в тяжелой и среднетяжелой формах. Они необходимы для подавления «цитокинового шторма», являющегося одним из грозных осложнений инфекции SARS-CoV-2. Применение ГК при COVID-19 позволяет предотвратить острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), снижает необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и количество летальных исходов, а также сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре [37, 38]. Обратной стороной применения ГК становится риск развития различных нежелательных реакций, в т. ч. АН. Известно, что ГК подавляют формирование костного матрикса, усиливают костную резорбцию, повышают артериальное давление, вызывают гиперлипидемию, которая способствует жировой эмболии мелких сосудов, питающих костную ткань и др. [37, 38].

К настоящему времени выделены факторы риска развития АН после COVID-19. К ним относятся: высокие кумулятивные дозы ГК (>5 г в эквиваленте метилпреднизолона); прием ГК >10 дней; тяжелая пневмония; ОРДС; госпитализация в отделение интенсивной терапии; ИВЛ; повышение в сыворотке крови уровня следующих маркеров: ИЛ-6 ≥ 40 пг/мл, ферритина ≥ 300 нг/мл, триглицеридов ≥ 300 мг/л, D-димера ≥ 1000 нг/мл [39]. Следовательно, тяжелое и среднетяжелое течение COVID-19 – факторы риска развития АН, и все больные, перенесшие заболевание в данной форме, должны быть информированы о необходимости выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) при появлении боли в каком-либо суставе в период до 12 месяцев после выписки из стационара для своевременной диагностики АН.

Ниже мы представляем три наблюдения АН после перенесенного COVID-19 у пациентов, поступивших для обследования и лечения в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От пациентов получены информированные согласия на представление данных в научных и педагогических целях.

Клиническое наблюдение 1.

Мультифокальный аваскулярный некроз

Пациентка У., 30 лет, не страдавшая ревматическими заболеваниями и не имевшая тромбозов и иных факторов риска АН, в феврале 2021 г. перенесла COVID-19 в среднетяжелой форме, который проявлялся лихорадкой (39 °С в течение 4 дней, далее — до 37,5 °С в течение 14 дней), головокружением, слабостью, низкой сатурацией (91%). При компьютерной томографии была выявлена пневмония с поражением до 38% легких. В стационаре

проводилась терапия антибиотиками (левофлоксацин, цефтриаксон), ГК (30 мг/сут. в эквиваленте преднизолона в течение 3 недель; кумулятивная доза ГК — 630 мг), противовирусными препаратами, антикоагулянтами (низкомолекулярный гепарин в период госпитализации, затем ривароксабан 15 мг/сут. в течение 3 мес.). Выписана из стационара после прекращения лихорадки, нормализации сатурации и получения отрицательного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2. В октябре 2021 г. (через 8 месяцев после перенесенного COVID-19) появились боли в обоих ТБС. Принимала нестероидные

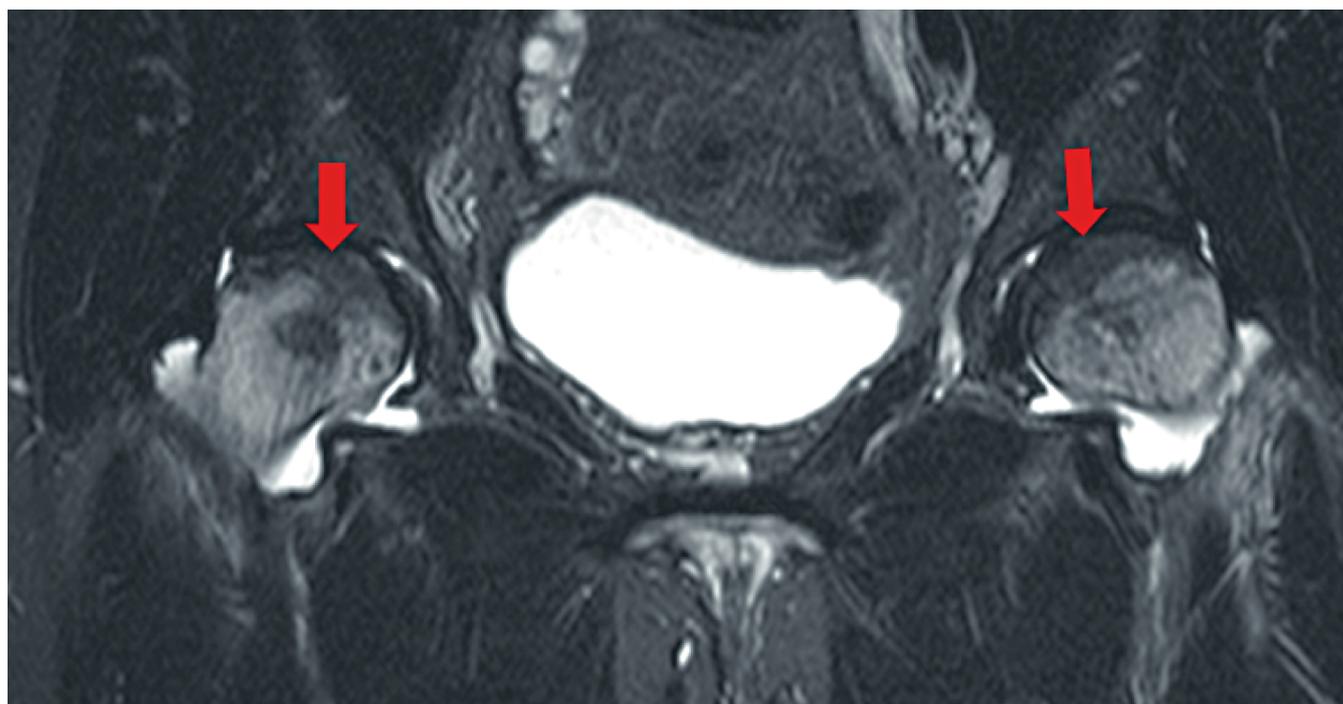
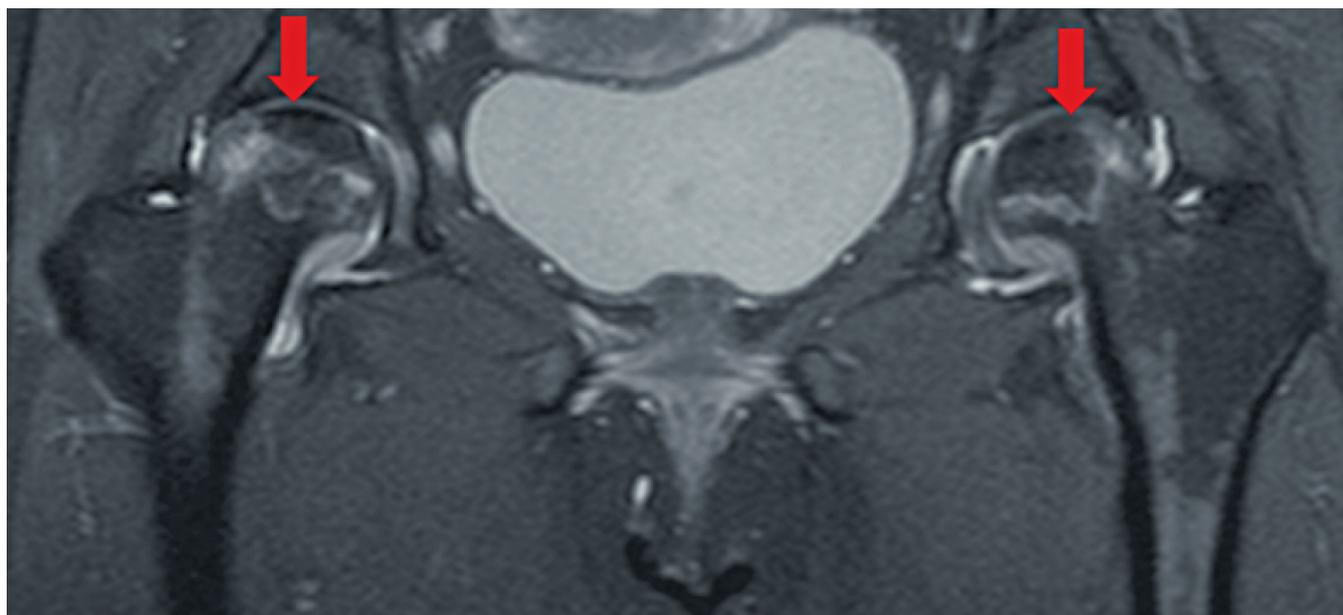


Рис. 1. Пациентка У., аваскулярный некроз головок бедренных костей (а – левой; б – правой), правой плечевой кости (в) и левой таранной кости (г)

противовоспалительные препараты (НПВП) с незначительным эффектом. В середине декабря 2021 г. отметила появление боли в левом голеностопном (ГСС) и правом плечевом (ПС) суставах. При обследовании: боли и ограничение движений в обоих ТБС; выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 100 мм) – 75 мм справа и 60 мм слева. Функция ТБС оценена с помощью опросника Harris Hip Score (HHS) и была неудовлетворительной – 34 балла справа, 38 баллов слева. Интенсивность боли в левом ГСС составила 50 мм; нарушение функции, оцененное по шкале AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society), – 61 балл. Интенсивность боли в правом ПС составила 40 мм, оценка функции по шкале ASES (Shoulder Assessment Form American Shoulder and Elbow Surgeons) – 53 балла. Для определения стадии АН использовали

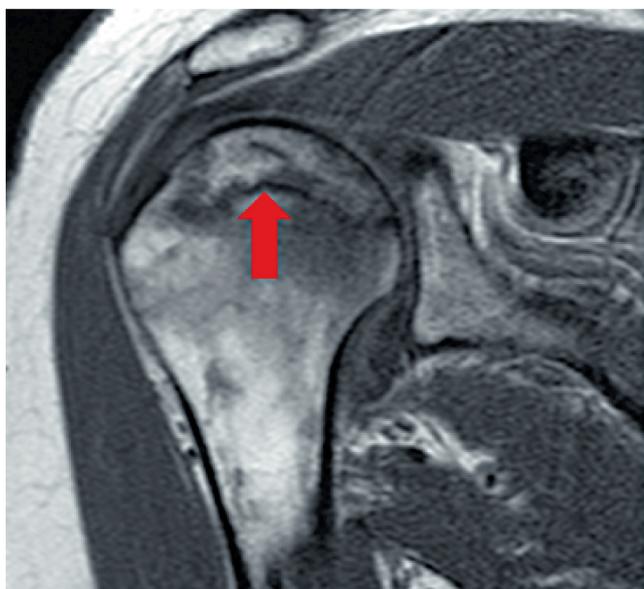
универсальную классификацию Ficat – Arlet. При МРТ пораженных суставов выявлен АН ГБК (3-я стадия слева, 2-я стадия справа), АН головки правой плечевой кости и левой таранной кости 3-й стадии по Ficat – Arlet (рис. 1).

На МРТ левого ТБС визуализировались демаркационная линия между здоровой и пораженной костной тканью, импрессия в 1 мм проксимальной суставной поверхности ГБК, неровность ее контуров; на МРТ правого ТБС сферичность ГБК сохранена. На МРТ правого ПС хорошо визуализировалась демаркационная линия очага некроза; сферичность головки плечевой кости сохранена. На МРТ левого ГСС визуализируется отек костной ткани таранной кости, перелом субхондральной кости в заднем отделе ГСС при сохранении здорового хряща и конгруэнтности суставных поверхностей.



а

б



в



г

Рис. 2. Пациентка У., состояние пораженных суставов через 3 месяца после начала курса консервативного лечения: а – левая головка бедренной кости; б – правая головка бедренной кости; в – правая плечевая кость; г – левая таранная кость

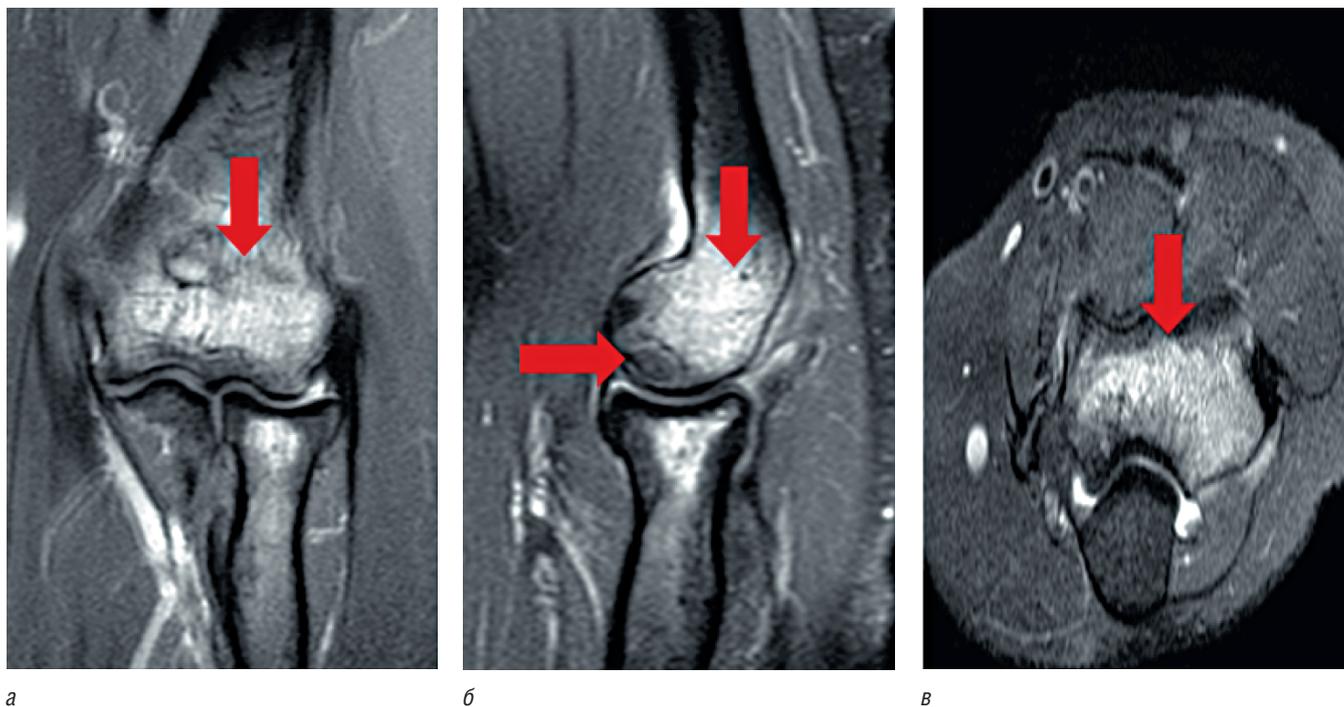


Рис. 3. Пациентка У., аваскулярные некрозы эпифизов костей локтевого сустава: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

С учетом клиники и данных МРТ, а также психологической неготовности больной к хирургическому лечению была назначена консервативная терапия: золендроновая кислота 5 мг внутривенно однократно; кальция карбонат 600 мг + колекальциферол 400 МЕ в течение 6 мес.; дипиридамол 150 мг/сут. в течение 2 мес.; разгрузка обеих нижних конечностей за счет использования костылей на 3 месяца; 9 сеансов ядерной магнитно-резонансной терапии (ЯМРТ); обезболивающие препараты по требованию. При осмотре больной через 3 месяца отмечено уменьшение болей в обоих ТБС до 30 мм по ВАШ, улучшение функции по ННS (до 53 баллов слева и 55 баллов справа), уменьшение боли в левом ГСС до 10 мм по ВАШ и улучшение функции по AOFAS до 83 баллов. Однако в правом ПС боль усилилась до 60 мм по ВАШ, а также отмечено ухудшение функции по ASES до 38 баллов.

Результаты МРТ-контроля через 3 месяца от начала терапии представлены на рисунке 2. Отрицательной динамики нет: можно отметить уплотнение костной ткани в ГБК, отсутствие признаков синовита. В ПС изменения отсутствуют, в ГСС визуализируется сохранение отека таранной кости и линии субхондрального перелома без коллапса.

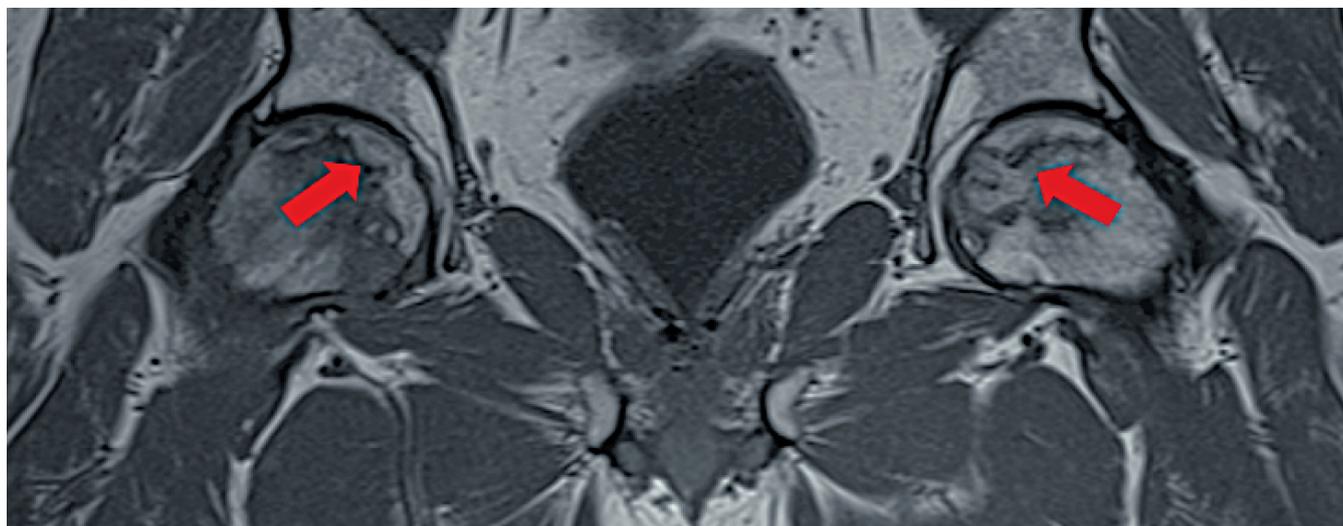
Также пациентка предъявила жалобы на боль в левом локтевом суставе (ЛС) с интенсивностью 50 мм по ВАШ; на момент осмотра функция ЛС сохранена в полном объеме. В связи с появлением боли в ЛС была выполнена МРТ (рис. 3).

При МРТ на серии срезов определялись выраженный отек медиального и латерального мышечков плечевой кости с распространением до границы нижней трети диафиза плечевой кости, отек субхондральной костной ткани головки лучевой кости. Также в наружном мышечке плечевой кости в прямой и боковой проекциях четко прослеживалось отграничение зоны АН от здоровой костной ткани склеротическим ободком.

После изучения полученных данных больной рекомендовано продлить ходьбу с дополнительной опорой на костыли еще на 3 месяца, продолжить прием кальция карбоната 600 мг и колекальциферола 400 МЕ, возобновить прием дипиридамола по 75 мг/сут. в течение 2 мес. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением.

Клиническое наблюдение 2

Пациент И., 55 лет. Из факторов риска АН до заболевания COVID-19 отмечалась гиперхолестеринемия (холестерин – 7,49 ммоль/л), периодически употреблял алкоголь, курил. В январе 2021 г. перенес COVID-19 в тяжелой форме, с поражением до 50% легких. Во время госпитализации выполнены две внутривенных инфузии тоцилизумаба, получал дексаметазон по 8 мг/сут. в течение 2 недель, нефракционированный гепарин, противовирусные препараты. После выписки из стационара принимал метилпреднизолон со снижением дозы до полной отмены через 2 нед. Кумулятивная доза ГК составила 986,9 мг в эквиваленте преднизолона. Через 8 мес. после перенесенного COVID-19 появилась боль в левом ТБС; принимал НПВП с непродолжительным эффектом. С декабря 2021 г. присоединилась боль в правом ТБС. После консультации невролога установлен диагноз: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. В феврале 2022 г., ввиду отсутствия положительного эффекта от проводимого лечения, обратился за консультацией в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент обращения больного беспокоили боли в обоих ТБС (слева – 50 мм, справа – 20 мм по ВАШ) при осевой нагрузке, а также в ночное время. Функция пораженных суставов была снижена: ННS=74 балла для обоих ТБС. Результаты МРТ данного пациента представлены на рисунке 4.



а

б

Рис. 4. Пациент И., данные МРТ до назначения лечения: а – левый тазобедренный сустав; б – правый тазобедренный сустав

На МРТ ТБС визуализируются четкие демаркационные линии в обеих ГБК, сферичность головок сохранена, высота хряща снижена. Состояние расценено как 2-я стадия АН ГБК. Назначено консервативное лечение: разгрузка нижних конечностей за счет ходьбы с дополнительной опорой на костыли на 3 месяца; прием оссеин-гидроксиапатитного комплекса 830 мг по 3 таблетки в сутки в течение 6 мес.; прием кальция карбоната 600 мг + колекальциферола 400 МЕ в течение 6 мес.; ЯМРТ – 9 сеансов на курс; прием НПВП «по требованию».

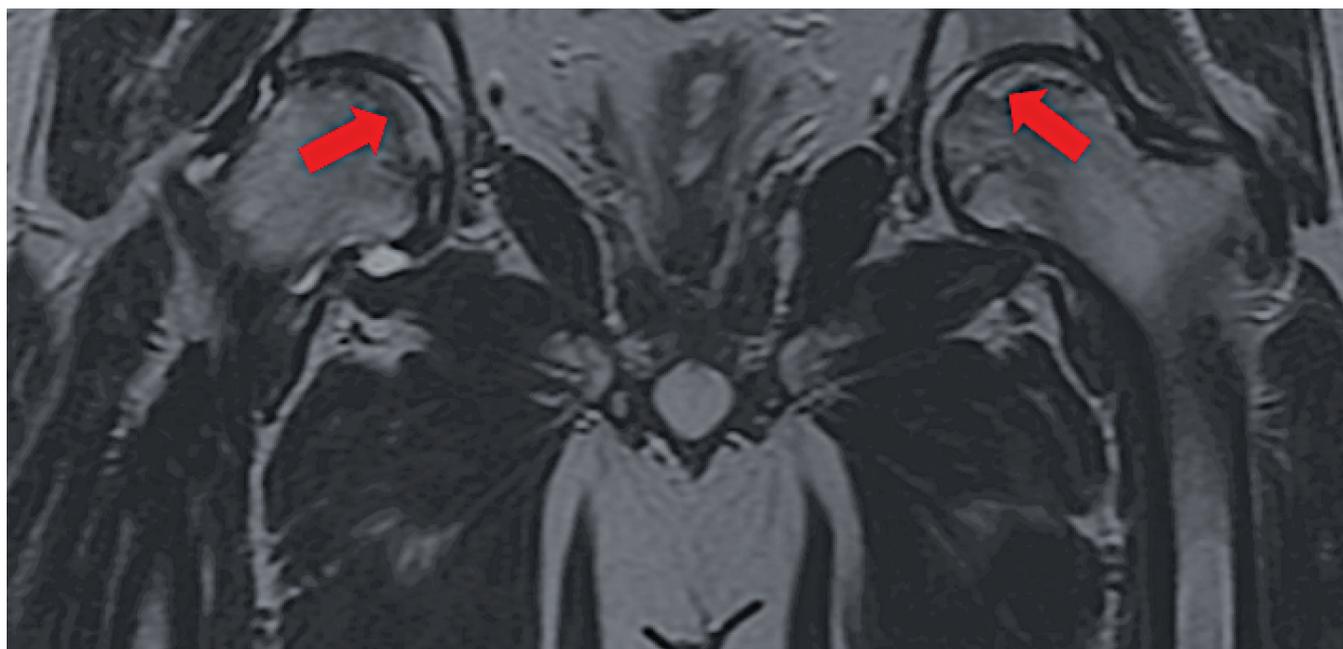
При контрольном осмотре через 3 мес. отмечено усиление интенсивности боли в левом ТБС до 60 мм по ВАШ, в правом – уменьшение до 5 мм по ВАШ. Функциональное состояние ТБС по ННС составило: слева – 50 баллов,

справа – 87 баллов. Пациент отказался от использования костылей, но консервативную терапию продолжал в полном объеме. На контрольной МРТ визуализировано прогрессирование АН в левой ГБК до 3-й стадии (рис. 5).

Произошел коллапс левой ГБК в верхне-медиальном и медиальном отделах с потерей сферичности головки; в правой ГБК отмечалось уплотнение костной ткани в сравнении с исходной МРТ.

Также пациент отметил, что у него появились боли в правом ПС: на момент осмотра уровень боли – 40 мм по ВАШ; функция снижена, оценка по АSES – 68 баллов.

При проведении МРТ (рис. 6) у пациента выявлена 2-я стадия АН головки плечевой кости, массивный отек костной ткани и демаркационная линия между здоровой



а

б

Рис. 5. Пациент И., МРТ через 3 месяца после начала консервативной терапии: а – левый тазобедренный сустав; б – правый тазобедренный сустав

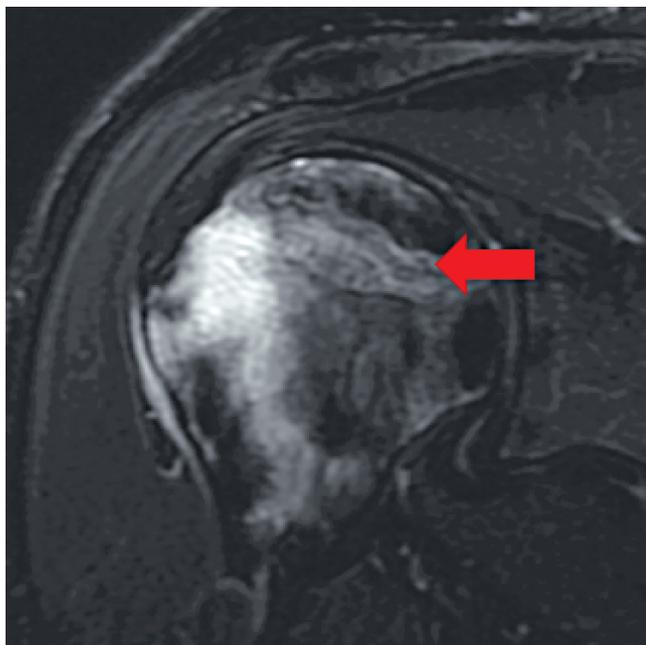


Рис. 6. Пациент И., МРТ правого плечевого сустава

и некротизированной костью, головка сферичная, хрящ незначительно истончен. С учетом полученных данных пациенту была скорректирована терапия: к назначенным ранее препаратам добавлены актовегин 400 мг/сут., препарат неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС) 300 мг/сут. В настоящее время продолжается динамическое наблюдение.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка М., 53 года. В анамнезе факторов риска развития АН не было. В марте 2022 г. перенесла COVID-19 в легкой форме: отмечалась слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 39 °С в течение 2 дней и положительный результат ПЦР. Проводилось лечение противовирусными препаратами, дабигатрана этексилатом по 150 мг/сут. в течение 30 дней, парацетамолом в первые

дни заболевания. Через 1,5 мес. после COVID-19 отметила боль в правом коленном суставе (КС) в ночное время и при нагрузке. В течение месяца принимала НПВП и хондропротекторы. В июне 2022 г. ввиду отсутствия улучшения обратилась за консультацией в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент осмотра интенсивность боли в КС по ВАШ – 65 мм, функция КС по шкале Knee Society Score (KSS) – 112 баллов (55 баллов – функциональный счет, 57 баллов – объективный счет). Отмечалась деформация КС, резко болезненна пальпация в медиальном отделе, амплитуда движений снижена: дефицит разгибания – 5°, сгибания – 20°. При МРТ КС диагностирован АН медиально-го мышелка бедренной кости 2-й стадии (рис. 7).

По данным МРТ КС обнаружен участок АН, занимающий до 50% длины и ширины медиального мышелка бедренной кости (БК), массивный отек костной ткани, сформировалась демаркационная линия. Суставная поверхность медиального мышелка БК конгруэнтна, имеется синовит.

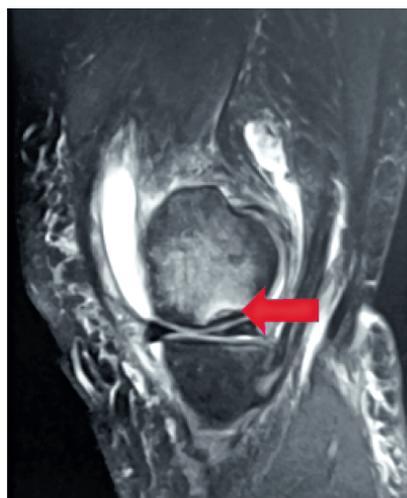
Назначено консервативное лечение: разгрузка правой нижней конечности за счет опоры на трость при ходьбе; оссеин-гидроксипапатитный комплекс по 830 мг 3 раза/сут. в течение 6 мес.; кальция карбонат 600 мг + колекальциферол 400 МЕ в течение 6 мес.; дабигатрана этексилат 150 мг/сут. В настоящее время продолжается динамическое наблюдение.

Дискуссия

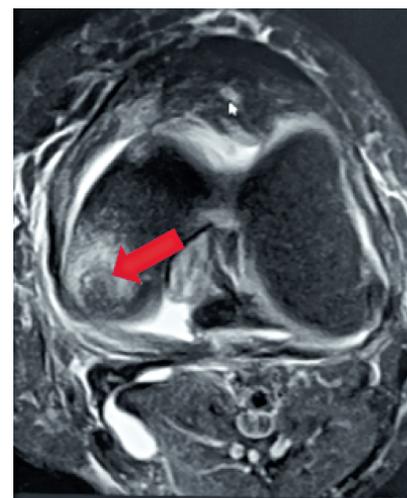
Первая волна коронавирусной инфекции («атипичная пневмония») в мире была зафиксирована в 2002–2003 гг. Именно тогда применение ГК позволило добиться снижения количества летальных исходов [40], и этот опыт был с успехом экстраполирован на терапию COVID-19 [41]. В дальнейшем появились сообщения о развитии АН у пациентов, излечившихся от SARS-CoV-1, что послужило поводом к изучению распространенности, локализаций и факторов риска этого осложнения [42–54]. Среди пациентов, излечившихся от коронавирусной инфекции, общая частота АН варьировала от 5 до 67% [42–54]. Основной причиной развития АН была признана терапия ГК – как на фоне других факторов риска, так и в их



а



б



в

Рис. 7. Пациентка М., МРТ коленного сустава

отсутствие. Наиболее часто АН развивался в ГБК и мышечках КС [42–54], также описаны случаи мультифокального АН с частотой до 21% [2, 50, 52].

ГК используются для лечения инфекции SARS-CoV-2 очень широко. Так, по данным метаанализа W. Li и соавт. [55], в среднем 40% пациентов, переболевших COVID-19, получали эти препараты. Негативное влияние ГК и самой инфекции SARS-CoV-2 определяет значение постковидного АН как серьезного вызова, стоящего перед травматологами-ортопедами и ревматологами.

Мы провели систематический поиск по данной тематике в англоязычной библиографической системе MEDLINE/PubMed по ключевым словам: Avascular necrosis, COVID-19, Corticosteroids, Osteonecrosis, Pandemic, SARS-CoV-2; в русскоязычной библиографических системах eLIBRARY и Cyberleninka по ключевым словам: аваскулярный некроз, асептический некроз, остеонекроз, COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция. В результате нам удалось обнаружить 3 англоязычных [28–30] и 2 русскоязычных публикации [31, 32] с описанием клинических наблюдений АН после перенесенного COVID-19 и 9 обзорных статей: 8 англоязычных [33, 39, 55–60] и 1 русскоязычную [61]. Следует отметить, что в 2020 г. было опубликовано лишь 3 обзорных статьи по данной тематике, а в 2021 г. — 6 статей, из них 3 — с клиническими наблюдениями АН различной локализации: ГБК [28, 29], мышечки бедренной кости, плечевой кости, поясничные позвонки, крестец, множественные АН [29, 30], а также 3 обзорные статьи [33, 55, 59]. За первую половину 2022 г. было опубликовано 5 статей, 2 из которых посвящены клиническим наблюдениям [31, 32] и еще 3 — обзорные [39, 60, 61]. Таким образом, на данный момент в мире происходит накопление знаний о постковидных АН, и ежегодный прирост числа публикаций на эту тему подчеркивает актуальность проблемы.

Среди клинических наблюдений постковидных АН, представленных иностранными коллегами, описан случай развития АН мышечка бедренной кости у 78-летней пациентки через 1 месяц после появления первых симптомов COVID-19, который больная перенесла в среднетяжелой форме [30]. Следует отметить, что у этой пациентки до развития инфекции COVID-19 имелись факторы риска АН (гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, эндокринные заболевания) и признаки остеоартрита (ОА) КС. Говорить об однозначной связи развития АН и COVID-19 у данной больной сложно, поскольку нельзя исключить быстро прогрессирующую форму ОА [62].

В другой публикации описано 5 случаев АН ГБК, диагностированных у 3 мужчин в возрасте от 36 до 39 лет в срок от 45 до 67 дней после установления диагноза COVID-19 [28]. В статье не упоминается, имелись ли у этих пациентов исходно факторы риска развития АН. Однако автор отмечает, что ранее боли в ТБС у них не было; они получали ГК, кумулятивные дозы которых за курс лечения COVID-19 составили соответственно 1250, 400 и 625 мг в эквиваленте преднизолона. Была инициирована терапия бисфосфонатами, к 70-му дню наблюдений пациенты не нуждались в хирургическом лечении.

Еще в одном исследовании была представлена серия АН ($n=10$) после перенесенной инфекции COVID-19 [29]. Возраст пациентов варьировал от 43 до 73 лет; 2 пациента перенесли COVID-19 в легкой форме, 5 — в среднетяжелой, 3 — в тяжелой, при этом ГК получали лишь 4 пациента. Боль в суставах появилась у пациентов через 7–22 дня (в среднем

через 14 дней) от появления симптомов COVID-19 и через 5–10 дней после купирования ОРДС. В итоге 3 из 10 пациентов было выполнено эндопротезирование пораженного сустава.

В русскоязычной литературе в одном исследовании представлено описание 4 клинических случаев развития АН ГБК у 2 мужчин и 2 женщин в возрасте от 32 до 42 лет через 75–180 дней после перенесенного COVID-19. При этом в 3 наблюдениях речь шла о двустороннем поражении ТБС [31]. В двух случаях факторов риска АН исходно не было. У 1 больного применялись ГК с общей кумулятивной дозой 600 мг в эквиваленте преднизолона, второму вводился тоцилизумаб (400 мг однократно) и 100 мг дексаметазона. У обоих пациентов была диагностирована 2-я стадия АН ГБК. Первому пациенту выполнена двусторонняя декомпрессия очага АН с введением в него концентрата костного мозга с клиническим улучшением, но без положительной динамики по МРТ через 3 месяца после операции. Второму пациенту назначена терапия бисфосфонатами и антикоагулянтами (однако не указано, какими и в какой дозе), предложено хирургическое лечение, от которого больной отказался. Дальнейшая судьба второго пациента не известна. Авторы также приводят интересное наблюдение развития двустороннего АН ГБК у родных сестер, одновременно переболевших COVID-19 в среднетяжелой форме и имевших отягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Одна из них получила кумулятивную дозу ГК 80 мг, второй ГК не назначались. Больная, получавшая ГК, через 3 недели после выявления АН перенесла эндопротезирование левого ТБС. Обе пациентки находятся под динамическим наблюдением.

В другом российском исследовании авторы описывают 11 случаев АН ГБК и ЛС у пациентов, перенесших COVID-19, при этом отмечают быстрое прогрессирование заболевания до терминальной стадии ОА (за 4–6 месяцев). Авторы описывают 2 случая АН ГБК, возникших через несколько месяцев после перенесенного COVID-19 в тяжелой форме [32]. Каких-либо данных об имевшихся факторах риска или терапии ГК авторами не представлено. Не описано также проводимое лечение.

Обобщая наш опыт с опытом российских и иностранных коллег, можно отметить, что время развития АН после COVID-19 существенно варьирует (от 7 дней до 1 года). Из представленного опыта следует, что АН развиваются у пациентов, как имевших исходно факторы риска АН, так и не имевших их. Если суммировать имеющиеся клинические наблюдения, можно отметить, что подавляющее большинство случаев АН приходится на пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах. Важен факт, что АН может развиваться и после легкого варианта COVID-19, а также при отсутствии факторов риска или терапии ГК. Интересно, что в 3 из 4 случаев пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме, имели лишь одну локализацию АН (в 2 случаях — мышечки БК; в 1 случае — ГБК). Среди больных, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах, АН одной локализации был диагностирован в 10 (58,9%) случаях (в 3 случаях — в ГБК; в 4 случаях — в мышечках БК; в 1 случае — в головке плечевой кости; в 1 случае — в поясничном позвонке; в 1 случае — в крестцовом позвонке), АН двух и более локализаций — у 7 (41,1%) пациентов (в 12 случаях — ГБК; в 2 случаях — головки плечевой кости; в 1 случае — мышечки плечевой кости и головка лучевой кости; в 2 случаях — мышечки бедренной



Рис. 8. Риск развития аваскулярного некроза костной ткани у пациентов, переболевших COVID-19: ГК – глюкокортикоиды

кости; в 1 случае – таранная кость). Как итог, у 21 пациента выявлено 32 локализации АН. Постковидный АН наиболее часто развивается в ГБК (56,25%; $n=18$), мышечках бедренной кости (25%; $n=8$), головке плечевой кости (9,4%; $n=3$). Остальные локализации АН были диагностированы в единичных случаях. Отметим, что ни в одной публикации не было клинических наблюдений начальной стадии АН; в абсолютном большинстве случаев была диагностирована 2-я стадия заболевания и выше. Важным выводом из всех представленных клинических случаев является отсутствие связи между кумулятивной дозой ГК и развитием АН, вопреки всем спекуляциям на эту тему [39, 42–57, 59].

Интересно, что в 2020 г. группа ученых, обобщив знания о развитии АН после SARS-CoV-1, терапия которого проводилась с использованием ГК, и экстраполируя эти данные на инфекцию SARS-CoV-2, предложила на основании подсчета кумулятивной дозы ГК шкалу риска развития АН [55, 57]. В соответствии с этой шкалой, существует 3 степени риска (рис. 8).

Учитывая возможность развития АН в срок от нескольких недель до одного года после COVID-19, отсутствие зависимости между появлением АН и дозой ГК, а также наиболее частую локализацию патологии в области ГБК, с нашей точки зрения, целесообразным представляется выполнение МРТ ТБС на сроках 3, 6, 9 и 12 месяцев после реконвалесценции всем пациентам, перенесшим COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах. Это позволит выявлять АН на ранних стадиях, когда консервативное лечение может быть эффективным. В случаях, когда пациенты после перенесенного COVID-19 обращаются к докторам поликлиники, следует обращать особое внимание на жалобы пациента на боли в суставах и внимательно относиться к анамнестическим данным.

Анализ литературных данных показывает, что подходы к терапии постковидного АН существенно различались. Это связано с отсутствием стандартизованного протокола или клинических рекомендаций по лечению ранних стадий постковидного АН. В настоящее время для лечения этой патологии наиболее широко используют разгрузку пораженного сустава, назначение бисфосфонатов

(алендроновая, золендроновая или ибандроновая кислота) в сочетании с препаратами кальция и витамина Д3 [61]. Также для лечения АН применяют терипаратид [63, 64], препараты, улучшающие микроциркуляцию и локальное кровообращение [65], антикоагулянты и антиагреганты [66], ударно-волновую терапию и обогащенную тромбоцитами плазму крови [67]. Для снижения интенсивности боли показаны НПВП. В целом продолжается поиск оптимальных методов консервативного лечения ранних стадий АН, что требует дальнейшего обсуждения.

Выводы

1. Аvascularный некроз является серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. Для скрининга ранней стадии АН целесообразно проведение МРТ у всех пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после выздоровления. Это позволит начинать консервативную терапию своевременно и добиваться лучших функциональных результатов лечения – сохранения сустава и снижения потребности в хирургических операциях.

2. Можно ожидать, что в ближайшие годы число пациентов с постковидным АН будет увеличиваться.

3. Наиболее часто АН развивается в головке бедренной кости (56,25%), мышечках бедренной кости (25%) и головке плечевой кости (9,4%).

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

- Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: Findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int.* 2009;21(4):569-577. doi: 10.1007/s00198-009-1003-1
- Sun W, Shi Z, Gao F, Wang B, Li Z. The pathogenesis of multifocal osteonecrosis. *Sci Rep.* 2016;6:29576. doi: 10.1038/srep29576
- Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, Aaron RK, Callaghan JJ, Rajadhyaksha AD, et al. Osteonecrosis of the hip: Management in the 21st century. *Instr Course Lect.* 2003;52:337-355.
- Petrigliano FA, Lieberman JR: Osteonecrosis of the hip: Novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;465(465):53-62. doi: 10.1097/BLO.0b013e3181591c92
- Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):965-973. doi: 10.1007/s00198-018-04826-2
- Dima A, Pedersen AB, Pedersen L, Baicus C, Thomsen RW. Association of common comorbidities with osteonecrosis: A nationwide population-based case-control study in Denmark. *BMJ Open.* 2018;8:1-6. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020680
- Gosling-Gardeniers AC, Rijnen WHC, Gardeniers JWM. The prevalence of osteonecrosis in different parts of the world osteonecrosis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:35-37.
- Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: Results from a nationally representative survey. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128(21):2843-2850. doi: 10.4103/0366-6999.168017
- Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: A nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty.* 2009;24(8):1178-1183. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.022
- Мустафин РН. Аvascularный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(2):100-107. [Mustafin RN. Avascular necrosis of femoral head in the Republic of Bashkortostan: A clinical and epidemiological study. *Creative Surgery and Oncology.* 2020;10(2):100-107 (In Russ.)]. doi: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107
- Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the hip: A primer. *Perm J.* 2019;23:18-100. doi: 10.7812/tpp/18-100
- Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: Prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus.* 2017;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012
- Joo YB, Sung YK, Shim JS, Kim JH, Lee EK, Lee HS, et al. Prevalence, incidence, and associated factors of avascular necrosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):879-886. doi: 10.1007/s00296-014-3147-3
- Kunyakham W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:152-157.
- Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis.* 2012;2012:601763. doi: 10.1155/2012/601763
- Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 2004;35(3):259-263. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.003
- Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: A rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190-2199. doi: 10.1080/22221751.2020.1825914
- Mahase E. COVID-19: What do we know about «long COVID»? *BMJ.* 2020;370:m2815. doi: 10.1136/bmj.m2815
- Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ. Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. *Доктор.Ру.* 2021;20(7):7-11. [Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Chronic musculoskeletal pain associated with a previous SARS-CoV-2 infection. *Doctor.Ru.* 2021;20(7):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11
- Bandeira IP, Schlindwein MAM, Breis LC, Peron JPS, Gonçalves MVM. Neurological Complications of the COVID-19 pandemic: What have we got so far? *Adv Exp Med Biol.* 2021;1321:21-31. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_2
- Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopes S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(1):5-14. doi: 10.1080/14779072.2021.1844005
- Ferrara F, Vitiello A. Scientific and pharmacological rationale for the treatment of cardiac damage caused by COVID-19. *Discov Med.* 2020;30(161):155-161.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Tan K, Yang W, Zhao H, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1378-1386. doi: 10.1002/jmv.26634
- Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-CoV-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc.* 2020;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/endo/bvaa082
- Amann K, Boor P, Wiech T, Singh J, Vonbrunn E, Knöll A, et al. COVID-19 effects on the kidney. *Pathologie.* 2021;42(Suppl 1):76-80. doi: 10.1007/s00292-020-00900-x
- Askari H, Sanadgol N, Azarnezhad A, Tajbakhsh A, Rafiei H, Safarpour AR, et al. Kidney diseases and COVID-19 infection: Causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. *Heliyon.* 2021;7(1):e06008. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06008
- De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020;39(4):307-312. doi: 10.36185/2532-1900-034
- Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
- Sulewski A, Sieroń D, Szyłuk K, Dąbrowski M, Kubaszewski Ł, Lukoszek D, et al. Avascular necrosis bone complication after active COVID-19 infection: Preliminary results. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(12):1311. doi: 10.3390/medicina57121311
- Angulo-Ardoy M, Ureña-Aguilera Á. Knee osteonecrosis after COVID-19. *Fam Pract.* 2021;38(1):45-47. doi: 10.1093/fampra/cmab063
- Панин МА, Петросян АС, Хаджихараламбус КХ, Бойко АВ. Остеонекроз головки бедренной кости после COVID-19: серия клинических наблюдений. *Травматология и ортопедия России.* 2022;28(1):110-117. [Panin MA, Petrosyan AS, Hadjicharalambous KK, Boiko AV. Avascular necrosis of the femoral head after COVID-19: A case series. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2022;28(1):110-117 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1687
- Баракат МФ, Мельцер РИ. Асептический некроз костей как осложнение ковидной инфекции. *Sciences of Europe.* 2022;89:23-25. [Barakat MF, Meltzer RI. Aseptic bone necrosis as a complication of COVID infection. *Sciences of Europe.* 2022;89:23-25 (In Russ.)].
- Namiranian P, Razavi SZE, Karimi M, Ayati MH. Avascular necrosis in patients recovering from COVID-19. *Am J Med Sci.* 2021;362(3):331-332. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.018
- Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: An update. *Drugs.* 2020;80(15):1553-1562. doi: 10.1007/s40265-020-01377-x
- Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998
- Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M, Braken SJE, Burggraaf JLI, et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res.* 2021;199:143-148. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.019

37. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020; 24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9
38. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019-1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
39. Shetty GM. Double trouble – COVID-19 and the widespread use of corticosteroids: Are we staring at an osteonecrosis epidemic? *Indian J Orthop*. 2022;56(2):226-236. doi: 10.1007/s43465-021-00546-8
40. Sung JJ, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PK, et al. Severe acute respiratory syndrome: Report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax*. 2004;59(5):414-420. doi: 10.1136/thx.2003.014076
41. World Health Organization. Summary table of SARS cases by country, November 1, 2002 – August 7, 2003. URL: http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/ (accessed: 12 October 2022)
42. Wang Z, Liu T, Wang J. The clinical research of the SARS patients diagnosed with femur head necrosis. *TianJin Medical Journal*. 2006;34(1):50.
43. Cheng X, Qu H, Liu W, Liu X, Cheng K, Zhao T, et al. The prevalence of osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome patients: An MRI screening study. *Chinese Journal of Radiology*. 2005;39(8):791-797 [In Chinese].
44. Cheng X, Qu H, Liu W, Sun J, Cheng K, Feng S, et al. MRI screening on bone ischemia of hip and knee in recovered SARS patients. *Chinese Journal of Radiology*. 2004;38(3):230-235 [In Chinese].
45. Chen W, Zhang Q, Liu D, Zhang H, Zhang L, Gu L, et al. Analyses of attacking characteristics and clinical significance about osteonecrosis of the femoral head secondary to SARS. *Zhongguo Gu Shang*. 2004;17(7):388-390 [In Chinese].
46. Wang Y. The investigation of the SARS patients with ANFH in Beijing Ditan Hospital. Taishan Medical Institute;2011.
47. Han Y, Zhou X, Zeng Z, Zhang H-I, Geng H, et al. Osteonecrosis in post-SARS patients: A clinical study. *Chinese Journal of Nosocomiology*. 2005;15(5):481-484 [In Chinese].
48. Liu B, Li Z. The relationship of the range and location of osteonecrosis of the femoral head with the dose of steroid in SARS patients. *Chinese Journal of Orthopaedics*. 2009;29(6):554-557.
49. Dong W, Bai B, Lin Y, Zeng Q. Case control study of avascular necrosis of femoral head during SARS patients' convalescence. *Chinese Journal Postgraduates of Medicine*. 2007;30(6):1-3.
50. Hong N, Du XK. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clin Radiol*. 2004;59(7):602-608. doi: 10.1016/j.crad.2003.12.008
51. Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM, Hui DS, Wong JK, Joynt GM, et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids. *Radiology*. 2005;235(1):168-175. doi: 10.1148/radiol.2351040100
52. Zhang NF, Li ZR, Wei HY, Liu Z-H, Hernigou P. Steroid-induced osteonecrosis: The number of lesions is related to the dosage. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(9):1239-1243. doi: 10.1302/0301-620X.90B9.20056
53. Lv H, de Vlas SJ, Liu W, Wang TB, Cao ZY, Li CP, et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: A 3-year longitudinal study. *Trop Med Int Health*. 2009;14(Suppl 1):79-84. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02187.x
54. Guo KJ, Zhao FC, Guo Y, Li FL, Zhu L, Zheng W. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: A retrospective study. *Bone Joint J*. 2014;96-B(2):259-262. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.31935
55. Li W, Huang Z, Tan B, Chen G, Li X, Xiong K, et al. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19. *J Orthop Translat*. 2021;31:1-9. doi: 10.1016/j.jot.2021.09.005
56. Patel MS, Gutman MJ, Abboud JA. Orthopaedic considerations following COVID-19 lessons from the 2003 SARS outbreak. *JBJS Rev*. 2020;8(7):e20.00052 doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00052
57. Zhang B, Zhang S. Corticosteroid-induced osteonecrosis in COVID-19: A call for caution. *J Bone Min Res*. 2020;25(9):1828-1829. doi: 10.1002/JBMR.4136
58. Daltro G, Silva ICF, Daltro PB, Silva ICF, Botelho VL. SARS-CoV-2/COVID-19 and its implications in the development of osteonecrosis. *J Regen Biol Med*. 2020;2(4):1-19.
59. Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Beware of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in the treatment of COVID-19 – Experience and lessons from the SARS epidemic. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:983-995. doi: 10.2147/DDDT.S298691
60. Snowden GT, Clement ND, Zhang S, Xue Q, Simpson AHRW. Orthopaedic long COVID – The unknown unknowns: Are we facing a pandemic of avascular necrosis following COVID-19? *Bone Joint Res*. 2022;11(1):10-11. doi: 10.1302/2046-3758.111.BJR-2021-0505
61. Торгашин АН, Родионова СС. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(1):128-137. [Torgashin AN, Rodionova SS. Osteonecrosis in patients recovering from COVID-19: Mechanisms, diagnosis, and treatment at early-stage disease (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(1):128-137 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1707
62. Hu L, Zhang X, Kourkoumelis N, Shang X. The mysteries of rapidly destructive arthrosis of the hip joint: A systemic literature review. *Ann Palliat Med*. 2020;9(3):1220-1229. doi: 10.21037/apm.2020.03.17
63. Arai R, Takahashi D, Inoue M, Irie T, Asano T, Konno T, et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: A retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):24. doi: 10.1186/s12891-016-1379-y
64. Galluccio F, Matucci-Cerinic M. Efficacy of short-term teriparatide for hip osteonecrosis. *J Rheum*. 2016;43(11):2084-2085. doi: 10.3899/jrheum.160190
65. Claßen T, Becker A, Landgraebler S, Haversath M, Li X, Zilkens C, et al. Long-term clinical results after iloprost treatment for bone marrow edema and avascular necrosis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2016;8(1):6150. doi: 10.4081/or.2016.6150
66. Guo P, Gao F, Wang Y, Zhang Z, Sun W, Jiang B, et al. The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6646. doi: 10.1097/MD.0000000000006646
67. Luan S, Wang S, Lin C, Fan S, Liu C, Ma C, et al. Comparisons of ultrasound-guided platelet-rich plasma intra-articular injection and extracorporeal shock wave therapy in treating ARCO I–III symptomatic non-traumatic femoral head necrosis: A randomized controlled clinical trial. *J Pain Res*. 2022;15:341-354. doi: 10.2147/JPR.S347961

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

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

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Роскидайло А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-4291>

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

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

Малыгина М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2748-6931>

Поражение позвоночника при псориатическом артрите

Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева



Губарь Е.Е. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории псориатического артрита отдела спондилоартритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



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

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

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

Контакты:

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

Поступила 27.09.2022

Принята 01.11.2022

Среди всех клинических проявлений псориатического артрита (ПсА), к которым относятся периферический артрит, дактилит, энтезит и спондилит, наименее изучено поражение позвоночника, а общепринятая его дефиниция, единая терминология и диагностические критерии в настоящее время отсутствуют. В ревматологическом сообществе также нет консенсуса в отношении методов визуализации, необходимых для диагностики поражения осевого скелета при ПсА, а методы оценки активности и терапевтическая тактика заимствованы из существующих рекомендаций для анкилозирующего спондилита (АС) и аксиального спондилоартрита (аксСпА). Однако несмотря на определенное сходство в иммунопатогенетических механизмах аксиального ПсА (аксПсА) и аксСпА, существуют и различия, которые могут определять разный ответ на терапию у этих пациентов. В настоящем обзоре представлен анализ результатов изучения патологии позвоночника при ПсА. В статье будут обсуждены генетические особенности, клинические проявления, методы визуализации, дифференциальная диагностика и терапия аксПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, поражение позвоночника, спондилоартрит, воспалительная боль в спине, методы визуализации

Для цитирования: Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ. Поражение позвоночника при псориатическом артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):546–560.

AXIAL INVOLVEMENT IN PSORIATIC ARTHRITIS

Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva

Among the variety of clinical manifestations of psoriatic arthritis (PsA) – including peripheral arthritis, dactylitis, enthesitis, and axial disease – spondylitis is the least studied. There is no generally accepted definition of axial PsA (axPsA), nor is there any common terminology or diagnostic criteria for it. In the rheumatology community, there is also no consensus regarding radiological and MRI assessment of axial involvement in PsA patients, while disease activity indexes and the therapeutic tactics are borrowed from those used in treating axial spondyloarthritis (axSpA) and ankylosing spondylitis (AS). However, despite a range of similarities in immunopathogenetic mechanisms of axPsA and axSpA, there are also certain differences that may affect the treatment response in these patients. The aim of this review is the analysis of data on axial disease in PsA. The article discusses the genetic features, clinical presentations, imaging techniques, differential diagnostics and treatment options of axPsA.

Key words: psoriatic arthritis; spine involvement, inflammatory back pain, spondyloarthritis, visualization methods

For citation: Gubar EE, Korotaeva TV. Axial involvement in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):546–560 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-560

Введение

Псориазический артрит (ПсА) – это хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание, ассоциированное с псориазом и протекающее с поражением различных структур опорно-двигательного аппарата (суставы, позвоночник, энтезисы), которым страдает 0,4–2% населения земного шара [1]. Впервые поражение позвоночника у больных ПсА было описано V. Wright и соавт. в 1961 г. [2] при выявлении на рентгенограммах таза эрозий, участков склероза и анкилоза крестцово-подвздошных суставов (КПС). Эти симптомы отсутствовали в группе сравнения – у больных ревматоидным артритом, – что позволило отнести заболевание к группе спондилоартритов (СпА) [3]. Несмотря на то что поражение осевого скелета при ПсА было описано более 50 лет назад, до настоящего времени отсутствует его общепринятая дефиниция [4], а методы оценки активности и терапевтическая тактика заимствованы из существующих рекомендаций для анкилозирующего спондилита (АС) и аксиального СпА (аксСпА) [5]. Однако сейчас появляется все больше данных о патогенетическом различии между аксиальным ПсА (аксПсА), аксСпА и АС и, как следствие, о необходимости разработки собственных индексов оценки активности и эффективности лечения для аксПсА [6, 7]. В ревматологическом сообществе также отсутствует консенсус в отношении методов визуализации, необходимых для диагностики поражения осевого скелета при ПсА. В настоящее время при обследовании таких больных используются методологические подходы, разработанные для АС и аксСпА, хотя изменения, выявляемые при МРТ в структурах аксиального скелета у больных ПсА, имеют существенные отличия, и, вероятно, будут нужны другие методы

оценки [8]. Вопрос о необходимости единой дефиниции и критериев диагноза аксПсА периодически обсуждался и ранее, но стал особенно актуален в последние годы в связи с разработкой современной таргетной терапии. В настоящем обзоре представлен анализ результатов изучения патологии позвоночника при ПсА.

Терминология и классификация поражения позвоночника при ПсА

Среди всех клинических проявлений ПсА, к которым относятся периферический артрит, дактилит, энтезит и спондилит, наименее изучено поражение позвоночника [9], а общепринятая терминология и единые диагностические критерии в настоящее время отсутствуют. Так, при описании аксиального поражения при ПсА в клинической практике используются различные термины: псориазический спондилит (Международная классификация болезней 10-го пересмотра), поражение осевого скелета, аксиальное поражение, аксиальный псориазический артрит (аксПсА), псориазический СпА [10–12]. Последний термин считают наименее точным, поскольку возможен как аксиальный, так и периферический вариант СпА. В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и в наблюдательных когортах под аксПсА подразумеваются различные проявления поражения позвоночника – как клинические (воспалительная боль в спине (ВБС), ограничение подвижности позвоночника), так и инструментальные (изменения, выявляемые при рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) таза и позвоночника) (табл. 1) [13, 14].

Таблица 1. Варианты классификации аксиального псориазического артрита в различных исследованиях [14] в модификации

Исследования	Классификация аксПсА
MAXIMIZE Baraliakos X. и соавт. [15] РКИ секукинумаба. 498 больных аксПсА с неадекватным ответом на НПВП	Диагноз ПсА (критерии CASPAR), BASDAI≥4, боль в спине по ВАШ ≥4 см, несмотря на лечение НПВП
DISCOVER-1 (381 больной), DISCOVER-2 (739 больных) Mease P.J. и соавт. [16] Post-hoc анализ РКИ гуселькумаба	Активный ПсА (DISCOVER-1: ≥3 припухших суставов, ≥3 болезненных суставов, СРБ≥0,3 мг/дл; DISCOVER-2: ≥5 припухших суставов, ≥5 болезненных суставов, СРБ≥0,6 мг/дл; СИ при визуализации в настоящем или в прошлом (по мнению врача-исследователя))
Аксиальное поражение при ПсА Jadon D.R. и соавт. [12] Одноцентровое исследование (201 больной ПсА и 201 больной АС)	Диагноз ПсА (критерии CASPAR), диагноз АС (мНЙ критерии)
Audin S.Z. и соавт. [17] Регистр PsART (1186 больных ПсА)	Наличие ВБС, отсутствие требований к визуализации
Mease P.J. и соавт. [18] Регистр ПсА/СпА CORRONA (1530 больных ПсА)	Наличие аксиального поражения по клиническим данным по мнению врача-исследователя и/или наличие СИ по данным рентгенографии или МРТ
Ogdie A. и соавт. [19] Регистр ПсА/СпА CORRONA (3393 больных ПсА)	Наличие аксиального поражения по мнению врача-исследователя на основании клинических, визуализационных, лабораторных данных
Ibrahim A. и соавт. [20] Рентгенограммы 105 больных аксПсА (клиника ПсА университета Торонто)	Диагноз ПсА (критерии CASPAR), аксПсА – наличие как минимум одностороннего СИ ≥2-й стадии и ВБС или ограничение подвижности позвоночника
Chandran V. и соавт. [21] Одноцентровое исследование 50 больных аксПсА (клиника ПсА университета Торонто)	Диагноз псориаза, СИ – двусторонний, 2-й стадии (и выше) или односторонний 3-й стадии (и выше)
Yar K.S. и соавт. [22] Одноцентровое исследование 171 больного аксПсА (клиника ПсА университета Торонто)	Диагноз ПсА (критерии CASPAR), наличие ВБС (критерии A. Calin и соавт., M. Rudwaleit и соавт., ASAS), наличие как минимум одностороннего СИ ≥2-й стадии или синдесмофитов (при наличии рентгенологического признака может отсутствовать ВБС)

Исследования	Классификация аксПсА
Feld J. и соавт. [23] Ретроспективный анализ проспективной когорты 1354 больных (клиника ПсА университета Торонто)	<p>Диагноз аксПсА при соответствии следующим критериям:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) односторонний СИ ≥ 2-й стадии; 2) двусторонний СИ ≥ 2-й стадии или односторонний ≥ 3-й стадии; 3) соответствие мНЙ критериям: двусторонний СИ ≥ 2-й стадии или односторонний СИ ≥ 3-й стадии и наличие одного клинического критерия: ВБС, или ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях, или ограничение экскурсии грудной клетки
Haroon M. и соавт. [24] Одноцентровое исследование 407 больных ПсА	Наличие ОКМ в области КПС при МРТ; ВБС по критериям ASAS; боль в спине ≥ 4 ; BASDAI ≥ 4 , несмотря на прием НПВП
Fernandez-Sueiro J.L. и соавт. [25] Одноцентровое исследование 54 больных с периферическим ПсА и 46 больных аксПсА	Диагноз ПсА (критерии CASPAR), аксПсА – наличие как минимум одностороннего СИ ≥ 2 -й стадии и ВБС и скованности в спине
Queiro R. и соавт. [26] Медицинская документация 70 больных с псориазом и рентгенологическими признаками СпА	Соответствие критериям ASAS для аксСпА
Губарь Е.Е. и соавт. [27] Общероссийский регистр ПсА (385 больных)	Диагноз ПсА (критерии CASPAR), аксПсА – двусторонний СИ ≥ 2 -й стадии или односторонний ≥ 3 -й стадии – 214 (55,6%) больных

Примечание: аксПсА – аксиальный псориатический артрит; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПсА – псориатический артрит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СРБ – С-реактивный белок; СИ – сакроилит; CASPAR – Classification of Psoriatic Arthritis; АС – анкилозирующий спондилит; мНЙ критерии – модифицированные Нью-Йоркские критерии; ВБС – воспалительная боль в спине; СпА – спондилоартрит; МРТ – магнитно-резонансная томография; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; ОКМ – отек костного мозга; КПС – крестцово-подвздошные суставы; аксСпА – аксиальный спондилоартрит

Согласно федеральным рекомендациям [28] от 2021 г., диагноз спондилита при ПсА устанавливается на основании наличия двух из четырех представленных ниже признаков:

1. Наличие ВБС, соответствующей критериям ASAS (2009).
2. Ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделах позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.
3. Признаки двустороннего сакроилита (СИ) ≥ 2 -й стадии или одностороннего СИ ≥ 3 -й стадии по Kellgren на обзорной рентгенограмме таза ИЛИ наличие синдесмофитов в позвоночнике.
4. Выявление при МРТ активного СИ (остеит/отек костной ткани в области КПС в режиме STIR с подавлением жира).

В связи с отсутствием единой дефиниции и диагностических критериев сложно установить истинную распространенность поражения осевого скелета при ПсА, которая варьирует в широких пределах. Кроме того, следует учитывать, что у большинства пациентов аксиальное поражение выявляется в сочетании с периферическим артритом, дактилитом или энтезитом, а изолированное поражение осевого скелета наблюдается только у 2–5% больных [21, 29, 30]. Согласно данным литературы, частота аксиального поражения зависит от длительности ПсА и составляет 25–70% у больных с «развернутой» стадией ПсА и 5–28% – на ранних стадиях ПсА [27, 29, 31–35]. Было показано, что за 10 лет наблюдения аксиальное поражение развилось у 15% больных ПсА, исходно не имевших спондилита и СИ [21]. Эти данные свидетельствуют о развитии поражения осевого скелета на более поздних стадиях заболевания. В российской когорте больных ПсА аксиальное поражение чаще наблюдается у лиц с длительностью заболевания более 3 лет [36].

Клинические проявления аксПсА

Как отмечалось выше, изолированное поражение позвоночника при ПсА встречается крайне редко. В ревматологической практике наблюдается сочетание поражения позвоночника и разных вариантов вовлечения суставов и энтезисов. Одним из клинических проявлений аксиального поражения при ПсА является ВБС – определенный синдром, характерный для всех заболеваний группы СпА. ВБС характеризуется дебютом в молодом возрасте (до 40 лет), постепенным началом, улучшением после физических упражнений и отсутствием улучшения в покое, беспокоит ночью, усиливается во второй половине ночи, уменьшается после пробуждения, сопровождается утренней скованностью более 30 минут, может проявляться перемежающимися болями в ягодицах, уменьшается при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и возобновляется после их отмены. Для диагностики АС/аксСпА в разные годы были предложены критерии ВБС, подготовленные М. Rudwaleit и соавт. [37], А. Calin и соавт. [38] и ASAS [39]. В настоящее время широко используются критерии ВБС, разработанные экспертами ASAS [39] в период подготовки новой классификации СпА [40], которые обладают высокой чувствительностью (82,9%) и специфичностью (84,4%). Однако несмотря на то, что аксПсА можно рассматривать в рамках аксСпА, ряд авторов считают, что данные критерии ВБС плохо «работают» при аксПсА.

S.Z. Auydin и соавт. [41] показали, что при аксПсА различные критерии ВБС имеют только умеренную чувствительность (около 68%). Соответствие между наличием ВБС и данными визуализации (выявление признаков СИ при рентгенографии и МРТ) было наибольшим при использовании критериев А. Calin и соавт. [38] (у 71% больных), несколько меньшим для критериев М. Rudwaleit и соавт. [37] (68,6%) и наименьшим для критериев ASAS [39]

(62,9%), в особенности у женщин (59,4%). Авторы делают вывод, что низкая чувствительность опросников по ВБС — одна из причин недостаточного выявления поражения осевого скелета при ПсА. Аналогичные результаты были получены на канадской когорте пациентов [22]: при сравнении различных критериев ВБС выявлена их низкая чувствительность. М. Нагооп и соавт. [24] продемонстрировали, что критерии ВБС (ASAS) хорошо подходят (чувствительность — 82%, специфичность — 88%) для выявления аксПсА в активную фазу заболевания: для пациентов с показателями боли в спине ≥ 4 и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 , несмотря на применение НПВП. В то же время опросник ASAS плохо «работает» (чувствительность — 59%, специфичность — 84%) для выявления аксПсА у пациентов в неактивную фазу заболевания, получающих терапию, потенциально находящихся в ремиссии или в частичной ремиссии. Авторы предлагают для диагностики аксПсА пациентам в «развернутой» стадии заболевания применять модифицированный вариант опросника ВБС ASAS (использовать для подтверждения ВБС не 4 пункта из 5, а 3 пункта из 5). Выбор «сокращенного» варианта опросника ASAS повышает его чувствительность (с 59% до 84%) при сохранении достаточно высокой специфичности (80%). С учетом того, что исходно опросник был предложен для выявления ВБС при АС, нужны дальнейшие исследования для разработки «инструментов» клинической диагностики аксПсА. Интересно отметить, что каноническое определение ВБС не полностью соответствует описанию характера ВБС при аксПсА. Так, при аксПсА ВБС может возникнуть в любом возрасте [13, 42] и на любом сроке болезни. По нашим данным [43], у трети (28,8%) больных дебют ВБС наблюдался после 40 лет. ВБС при аксПсА может быть не постоянной [44]. Так, в российской когорте пациентов с ранним периферическим ПсА (длительностью до 2 лет) в 60,3% случаев боль в спине имела эпизодический, слабовыраженный характер, и больные не всегда сообщали о ней врачу [44].

Характерной особенностью аксПсА является возможность развития у 25–50% больных структурных изменений аксиального скелета по данным рентгенографии, без болей в спине («silent disease» («молчащая болезнь») — термин для обозначения безболевого СИ, принятый в англоязычной литературе) [11, 12, 17, 45]. В испанской когорте больных ПсА бессимптомный («молчащий») СИ, подтвержденный при рентгенографии, был выявлен в трети случаев [46, 47]. В российской когорте бессимптомный СИ обнаружили у 43% пациентов с ПсА [43]. Аналогичные данные получены К.С. Уар и соавт. [22] — у 33,3% пациентов с аксиальным поражением, выявленным по данным визуализации, отсутствовала ВБС. При сравнении двух групп больных — с болями и без болей в спине — оказалось, что они практически однородны по своим клиническим и демографическим характеристикам.

Напротив, S.Z. Audin и соавт. [17] при сравнении пациентов ($n=415$) с ВБС, которым ревматолог диагностировал аксиальное поражение, и пациентов ($n=112$) с рентгенологически достоверным СИ (р-дСИ), соответствующим модифицированным Нью-Йоркским (мНЙ) критериям, который был обнаружен случайно на скрининге, выявили ряд отличий. Среди пациентов второй группы было статистически значимо больше женщин ($p=0,008$), наблюдался более тяжелый периферический

артрит (больше число болезненных и припухших суставов; $p<0,001$ для обоих сравнений), и эти больные реже получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) ($p<0,001$), несмотря на одинаковую тяжесть заболевания, согласно данным опросников. Следовательно, у больных ПсА женского пола с тяжелым периферическим артритом, «маскирующим» осевое поражение, выше риск того, что последнее не будет диагностировано.

Таким образом, характер ВБС при аксПсА и диссоциация между клинической симптоматикой и визуализационной картиной являются причинами недостаточной диагностики аксиального поражения в клинической практике. Поэтому для выявления псориатического спондилита необходимо в первую очередь использовать «золотой стандарт» — визуализацию аксиальных структур (рентгенография или МРТ КПС и/или позвоночника) — как для скрининга, так и для решения вопроса о назначении адекватной таргетной терапии.

Согласно данным ряда исследований, аксиальное поражение можно считать маркером тяжести ПсА [18, 21, 27, 43]. М. Нагооп и соавт. [48] показали ассоциацию между наличием у пациента СИ и ранним возрастом дебюта ПсА ($p<0,001$), эрозивным артритом ($p=0,043$), а также тяжелым псориазом, согласно индексу PASI (Psoriasis Area Severity Index; $p=0,041$). Мы обнаружили взаимосвязь между наличием у пациентов р-дСИ и множественными эрозиями периферических суставов ($p=0,003$), околосуставными костными пролиферациями ($p=0,02$) и ограничением подвижности позвоночника по индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; $p<0,05$) [43].

При анализе данных американского регистра CORRONA [18] и Общероссийского регистра больных ПсА [27] было показано, что пациенты с аксиальным поражением моложе и имеют худшие клинические показатели, негативно влияющие на все аспекты жизни. У этих пациентов, по сравнению с больными без поражения осевого скелета, выявляется более тяжелый деструктивный периферический артрит [18, 27]; чаще встречаются энтезиты [18, 27], дактилиты [27] и псориаз ногтей [18]; отмечается более тяжелое поражение кожи [18, 27]; выше уровень С-реактивного белка (СРБ) [18, 27] и активность заболевания по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28), DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), BASDAI [27]. Им чаще назначают ГИБП, у них реже удается достигать минимальной активности заболевания, и они имеют большую склонность к депрессии [18], худший функциональный статус по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire) [27], работоспособность [18] и качество жизни [18, 27]. Интересно, что данные обоих регистров в отношении тяжести клинических показателей практически аналогичны, хотя использовались различные критерии отбора больных в группу с аксиальным поражением. В регистре CORRONA учитывалось как наличие аксиального поражения «по мнению ревматолога» (без визуализации), так и наличие СИ по данным рентгенографии или МРТ. В Общероссийском регистре использовалась диагностика аксПсА по р-дСИ. В результате имеются выраженные различия по частоте аксиального поражения: в Общероссийском регистре в группу с аксиальным поражением вошли 55,6% пациентов, в регистре CORRONA — только 12,5%, что связано с недостаточной диагностикой. Столь существенные расхождения можно объяснить большей долей больных с «молчащим» СИ [12], что еще раз

подтверждает ведущую роль методов визуализации в диагностике поражения осевого скелета при ПсА.

Следует отметить, что при такой тяжелой форме ПсА, как мутилирующий артрит, аксиальное поражение также возникает статистически значимо чаще ($p=0,03$), и в особенности это касается наличия у этих пациентов р-дСИ ($p=0,01$) [49].

Факторами риска развития аксиального поражения при «развернутой» стадии ПсА являются наличие HLA-B27, деструктивного периферического артрита, псориатического дистрофии ногтей, периостита и повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [21]. При ранних формах ПсА V. Chandran и соавт. [21] выявили следующие факторы риска развития осевого поражения: позитивность по HLA-B27; наличие рентгенологической деструкции периферических суставов; повышение СОЭ. При обследовании 95 больных ранним ПсА (длительностью до 2 лет) из российской когорты [50] оказалось, что совокупность таких признаков, как мужской пол, наличие HLA-B27, высокая или умеренная активность периферического артрита по индексу DAS, СРБ>5 мг/л и площадь поражения кожи (BSA, body surface area) >3%, прогностически значима для выявления высокого риска аксиального поражения. Мы рекомендуем использовать эти данные для скрининга поражения осевого скелета при ранних формах ПсА. Раннее выявление аксиального поражения особенно важно с учетом более тяжелого течения ПсА при данной форме заболевания. Диагностика поражения осевого скелета может способствовать стратификации пациентов для применения более агрессивной терапии.

Генетические особенности аксиального ПсА

HLA-B27, основной генетический маркер заболеваний из группы СпА, встречается при ПсА существенно реже (20%), чем при АС (80%) [51]. В то же время HLA-B27 является фактором риска осевого поражения, поскольку было показано, что частота носительства HLA-B27 при аксПсА (23–43,7%) выше, чем при периферических формах заболевания (7–19,1%) [12, 18, 21, 48]. Наличие HLA-B27 при аксПсА – это фактор неблагоприятного прогноза, который коррелирует с более выраженными рентгенологическими изменениями осевого скелета [52]. HLA-B27 также ассоциирован с более тяжелым клиническим субтипом ПсА, для которого характерны ранний дебют артрита и тяжелая деструкция периферических суставов [51]. J. Feld и соавт. [13] подчеркивают, что HLA-B27 – единственный общий генетический фактор риска для аксПсА и АС. В то же время, в отличие от АС, аксиальное поражение при ПсА имеет более выраженную ассоциацию с генами *HLA-B*08*, *HLA-B*38* [51] и *HLA-B*39* [53], в испанской когорте больных – с геном *HLACw*07:02* [54], в японской – с *HLA-B46* [55].

В литературе широко обсуждается вопрос клинической и генетической гетерогенности пациентов с аксПсА в зависимости от наличия симметричного СИ, ассоциированного с HLA-B27, и асимметричного СИ, ассоциированного с HLA-B08 [55]. М. Naqoon и соавт. [48] показали связь асимметричного СИ с характерными для ПсА клиническими признаками: остеолитом, поражением ногтей, более тяжелым кожным псориазом, наличием эрозивного артрита. Среди больных с асимметричным СИ преобладали женщины. Авторы подчеркивают ассоциацию асимметричного

СИ с HLA-B08 (в 63% случаев) и редкое носительство HLA-B27 (в 10% случаев; $p<0,001$) среди этих пациентов. В то же время обсуждается вопрос о том, что подтип пациентов с симметричным двусторонним СИ – клинически и генетически ближе к АС. Среди этих больных чаще встречались мужчины, реже имелся псориаз ногтей, эрозии периферических суставов и остеолит. У пациентов с симметричным СИ чаще выявляется HLA-B27 (61%) и реже – HLA-B08 (17%; $p<0,001$) [55]. Мы не обнаружили связи симметричного СИ с HLA-B27 [56], но наши данные подтверждают результаты М. Naqoon и соавт. [48] о наличии определенных особенностей у пациентов с асимметричным СИ: среди них было статистически значимо больше женщин ($p=0,0004$), наблюдался более тяжелый периферический артрит ($p=0,004$), выше активность заболевания по DAPSA ($p=0,01$), чаще обнаружены энтезиты ($p=0,005$) и отмечался худший функциональный статус по HAQ ($p=0,023$) [56].

Следует также отметить, что в крупном международном исследовании [57] по изучению фенотипических особенностей аксСпА в зависимости от позитивности по HLA-B27, в котором принимали участие и сотрудники нашей лаборатории, не было выявлено взаимосвязи между наличием симметричного/асимметричного СИ и носительством HLA-B27. Но было показано, что присутствие HLA-B27 коррелирует с наличием симметричных (отношение шансов (ОШ) – 3,02; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,38–6,61) и краевых (ОШ=1,97; 95% ДИ: 1,16–3,36) синдесмофитов, более характерных для АС, а также с более выраженными структурными повреждениями осевого скелета, которые оценивались по mSASSS (modified Stoke AS Scoring System) и PASRI (Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index) [57].

В своей редакционной статье Р.С. Helliwell [58], обсуждая результаты исследования М. Naqoon и соавт. [48], подчеркивает, что группа больных аксПсА *не однородна*. В зависимости от генотипа автор выделяет в ней две подгруппы: носителей HLA-B27, фенотипически близких к классическому АС, и пациентов с так называемым «псориатическим фенотипом», у которых отсутствует HLA-B27, но имеется ассоциация с HLA-B08, СИ обычно бывает асимметричным и менее выраженным, но наблюдается более тяжелый деструктивный периферический артрит. У пациентов с «псориатическим» фенотипом чаще выявляются поражение шейного отдела позвоночника (ШОП) и анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП, образуются некраевые объемные синдесмофиты, меньше выражена их симметричность, встречаются паравертебральные оссификаты, возможно поражение позвоночника (образование синдесмофитов) без вовлечения КПС [58].

Индексы активности поражения позвоночника при ПсА

При аксПсА используются критерии оценки активности (BASDAI, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)), разработанные группой ASAS для аксСпА и АС. Индексы BASDAI и ASDAS используют в ревматологической практике для определения активности спондилита при ПсА [26, 59], хотя эти опросники не были валидированы для аксПсА. J.L. Fernandez-Sueiro и соавт. [25] не выявили взаимосвязи между изменениями BASDAI и динамикой активности ПсА как при аксиальном,

так и при периферической форме заболевания. W.J. Taylor и соавт. [60] обнаружили, что, хотя BASDAI статистически значимо коррелирует с субъективной оценкой пациентом активности заболевания ($r=0,739$), но ассоциация с формой ПсА (аксиальная или периферическая) отсутствует. D. Poddubnyu и соавт. [14] обращают внимание на то, что BASDAI может быть использован для мониторинга активности спондилита (на фоне терапии), но не для выявления поражения позвоночника при ПсА. J. Braun и соавт. [7] подчеркивают, что применение у больных ПсА с тяжелым периферическим артритом и «спондилитом по мнению врача» таких инструментов для оценки активности спондилита, как BASDAI и ASDAS, разработанных для больных АС, не обосновано. Авторы обращают внимание на то, что боль в спине может носить неспецифический характер, и при отсутствии исходных данных визуализации осевого скелета индексы BASDAI и ASDAS не передают истинную активность спондилита и динамику активности на фоне терапии. Необходимо иметь в виду, что боль в периферических суставах (3-й вопрос BASDAI) у больных ПсА может быть основным показателем, влияющим на все остальные шкалы опросника BASDAI [60]. Использование короткой версии BASDAI (mBASDAI, modified BASDAI), в которой исключен третий вопрос о боли в периферических суставах, повышает эффективность оценки аксиального поражения при ПсА [61]. Некоторые авторы для повышения специфичности оценки аксПсА используют не опросник BASDAI, а визуальную аналоговую шкалу выраженности боли в спине, ягодицах и тазобедренных суставах (2-й вопрос BASDAI) и, что особенно важно, исходные данные визуализации аксиальных структур [14]. Очевидно, что назрела необходимость в разработке специфических индексов активности аксиального поражения при ПсА.

Методы визуализации

В связи с отсутствием критериев диагноза аксПсА до настоящего времени нет единых рекомендаций по визуализации осевого поражения. В различных исследованиях и регистрах используются разные критерии отбора больных в группу аксПсА. Большинство ревматологов диагностируют аксПсА при выявлении р-дСИ, соответствующего мНЙ критериям [11, 17, 21, 27, 29]. В то же время в отдельных работах обсуждается возможность диагностики осевого поражения при наличии одностороннего СИ 2-й стадии [23, 45, 55, 62]. Но следует иметь в виду, что выраженность СИ может быть связана с длительностью заболевания: односторонний СИ 2-й стадии чаще наблюдался при более ранних формах аксПсА [13]. J. Feld и соавт. [23] показали, что у половины пациентов, имевших односторонний СИ 2-й стадии, за 5,5 лет наблюдения отмечено прогрессирование СИ, и он стал соответствовать мНЙ критериям, но у половины больных сохранились лишь незначительные признаки поражения КПС. При таких минимальных структурных изменениях КПС очень важна правильная интерпретация результатов исследования позвоночника. Следует дифференцировать воспалительные изменения от дегенеративных [63], особенно с учетом того, что у значительного числа пациентов заболевание развивается после 40 лет [4, 43]. В литературе обсуждается вопрос о том, что для аксПсА более характерен асимметричный СИ (до 73% случаев) [55, 64–66],

особенности которого подробно рассматривались выше. В то же время D.R. Jadon и соавт. [12] выявили асимметричный СИ только у четверти (24%) пациентов, Е.Е. Губарь и соавт. [43] – у 34,8%.

Для корректной диагностики необходима визуализация не только КПС, но и позвоночника, поскольку, в отличие от АС, при аксПсА возможно поражение позвоночника без СИ [12, 67], особенно у HLA-B27-негативных пациентов с «псориатическим» фенотипом [58]. При рентгенографии учитывают наличие синдесмофитов или парасиндесмофитов в ШОП и/или поясничном отделе позвоночника [12], а также сужение и анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП [58]. Следует отметить, что в ревматологической практике рентгенографию позвоночника проводят далеко не всем пациентам, хотя D.R. Jadon и соавт. [12] выявили развитие синдесмофитов при отсутствии СИ у значительного числа больных (33,1%). Для псориатического спондилита характерны объемные, «некраевые», асимметричные, не смыкающиеся синдесмофиты [43, 58, 68]. L.C. Coates и соавт. [57] показали, что «некраевые» и асимметричные синдесмофиты выявляются в основном у HLA-B27-негативных пациентов. Мы выявили взаимосвязь между наличием асимметричных синдесмофитов и такими рентгенологическими признаками, характерными для ПсА, как остеолит ($p=0,005$) и околоуставные костные пролиферации ($p=0,05$) [43].

Для ПсА характерно частое (до 70–75% случаев) поражение ШОП [43, 69–71], причем возможно изолированное вовлечение ШОП без поражения нижележащих отделов и при отсутствии СИ [13, 43, 58]. По нашим данным [43], у больных ПсА ШОП вовлекался в 2 раза чаще, чем поясничный отдел. ШОП чаще поражается при тяжелом ПсА и у длительно болеющих пациентов [72]. R.H. Vlau и соавт. [73] впервые описали два различных типа поражения ШОП при ПсА: ревматоидоподобное воспаление и первичный анкилоз или вовлечение соответственно верхнего и нижнего сегмента ШОП. Поражение верхнего сегмента характеризуется артритом атланта-аксиального сустава, т. е. сочленения между первым и вторым шейным позвонком (C1–C2), что рентгенологически проявляется эрозиями зубовидного отростка или нестабильностью атланта-аксиального сустава [69, 73], которая потенциально может осложниться компрессией спинного мозга [74]. По данным обследования итальянской когорты пациентов [69], частота подвывиха атланта-аксиального сустава (который диагностировался по увеличению расстояния между атлантом и зубовидным отростком C2 более 4–5 мм) составила 12%. Поражение нижнего сегмента ШОП характеризуется наличием воспаления (остеита) тел шейных позвонков и/или дугоотростчатых (или, как их еще называют, фасеточных) суставов, развитием синдесмофитов и оссификацией передней продольной связки [74, 75]. Эти изменения редко приводят к неврологической дисфункции [74, 75]. Сужение и анкилоз дугоотростчатых суставов (т. е. поражение задних структур) ШОП являются типичными рентгенологическими изменениями при ПсА и наблюдаются чаще, чем в поясничном отделе [58]. Поражение задних структур ШОП часто является причиной ограничения ротации шеи. Нередко рентгенологические изменения в ШОП выявляются при отсутствии боли в шее. В испанской когорте больных ПсА [72] поражение ШОП было зафиксировано у 41% больных. 58,5%

из них предъявляли жалобы на боли в ШОП, в то время как в 41,5% случаев были обнаружены рентгенологические изменения в ШОП без клинической симптоматики. При отсутствии болевого синдрома (следует иметь в виду, что у этих пациентов может также не быть болей в нижней части спины) рентгенологическое исследование впервые назначается на поздних этапах заболевания – только при ограничении подвижности ШОП.

Для количественного анализа структурных изменений позвоночника при ПсА E. Lubrano и соавт. [76] разработали рентгенологический индекс PASRI. PASRI имеет преимущество перед индексами BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) и mSASSS, разработанными для АС, поскольку, помимо изменений в КПС и передних отделах позвоночника, учитывает также изменения в дугоотростчатых суставах. По данным исследования A. Ibrahim и соавт. [20], PASRI имеет умеренную чувствительность (52%), но высокую специфичность (74%).

При диагностике СпА широко применяется МРТ, позволяющая выявлять области воспалительного отека различных тканей, предшествующие структурным изменениям. С целью ранней диагностики аксСпА на рентгенологической стадии, а также для выявления очагов активного воспаления в аксиальных структурах у больных с «продвинутой» стадией заболевания используется МРТ КПС и позвоночника. В 2019 г. рабочей группой ASAS были обновлены и стандартизованы дефиниции активного воспаления (активный СИ) и структурных повреждений (хронический СИ), выявляемых при МРТ КПС у больных СпА [77]. Необходимо отметить, что количество исследований с применением МРТ КПС и позвоночника при ПсА невелико [78]. Диагностическая значимость применения данного исследования у больных аксПсА оценивается неоднозначно [8]. M.V. Braga и соавт. [79] показали, что выявление активного СИ при МРТ не коррелировало с клинической картиной аксиального поражения.

L. Williamson и соавт. [65] выявили активный СИ при МРТ у 38% больных ПсА и показали его взаимосвязь с ограничением подвижности позвоночника и с длительностью заболевания, но не с болями в спине.

H. Maldonado-Ficco и соавт. [80] при МРТ КПС и/или позвоночника у 135 больных ПсА не обнаружили ассоциации между клиническими признаками аксиального поражения и наличием активного СИ, но показали, что выявление признаков активного воспаления при МРТ способствовало усилению терапии в 56% случаев. В работе C. Castillo-Gallego и соавт. [81] была выявлена ассоциация между наличием воспаления по данным МРТ и носительством HLA-B27, что не согласуется с результатами предшествующей работы L. Williamson и соавт. [65]. Примечательно, что у HLA-B27-позитивных больных аксПсА (как и при АС) были обнаружены более выраженные признаки остеита в КПС [81].

При анализе данных МРТ позвоночника при аксСпА учитывают в основном наличие зон отека костного мозга (остеита) в области передних и задних углов тел позвонков (передний и задний спондилит). Рабочая группа международного общества ASAS/OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) предложила считать диагноз аксСпА в высокой степени вероятным при наличии переднего/заднего спондилита как минимум в трех локализациях; при этом воспалению в других отделах

позвоночника отводится второстепенная роль [82]. Недавно ганадско-датская рабочая группа (CANDEN) разработала и утвердила комплексную систему определения и оценки как воспалительных, так и структурных изменений позвоночника у пациентов с аксСпА [83, 84], при которой учитываются признаки воспаления не только в телах позвонков, но и в задних структурах (в реберно-позвоночных и дугоотростчатых суставах), что обеспечивает возможность детального мониторинга этих изменений на фоне терапии. Предполагается, что поражение задних структур позвоночника может быть даже более специфичным для аксСпА, чем изменения, локализующиеся в телах позвонков [85], которые встречаются и при остеохондрозе. Впрочем, следует отметить, что для использования системы оценки CANDEN требуется специальный протокол МРТ, и ее применение трудоемко в реальной клинической практике. Данные, касающиеся структурного прогрессирования при аксПсА, очень ограничены, и, более того, имеющиеся шкалы были разработаны для пациентов с аксСпА [20]. Определение рентгенологических и МРТ признаков аксПсА, в том числе поражения задних/латеральных структур позвоночника (в частности дугоотростчатых суставов ШОП), необходимо для дифференциации аксПсА от других форм СпА [20].

МРТ всего тела позволяет одновременно оценивать все проявления ПсА, включая артрит, энтезит, дактилит и осевое поражение [86]. Этот метод визуализации был изучен A.K. Magee и соавт. [87] в качестве диагностического инструмента для раннего выявления СпА, но требуются дополнительные исследования для внедрения МРТ всего тела в клиническую практику.

Поскольку образование синдесмофитов при МРТ четко не определяется, может представлять интерес применение новых методов, предназначенных для визуализации костного ремоделирования, таких как позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [88]. Недавно S.M. Son и соавт. [89] продемонстрировали точность ПЭТ-КТ с ¹⁸F фторидом натрия (¹⁸NaF), индикатором метаболической активности кальция в костных структурах, для выявления типичных поражений при АС, таких как энтезиты, сакроилит и синдесмофиты, и показали роль этого метода как в диагностике АС, так и в мониторинге терапевтической эффективности. Для оценки диагностической значимости современных методов визуализации, таких как МРТ всего тела и ПЭТ-КТ с ¹⁸NaF у больных ПсА, необходимы дальнейшие исследования.

Дифференциальная диагностика аксПсА с АС и аксиальным СпА

Несмотря на то, что аксПсА относится к СпА и имеет перекрестную симптоматику с заболеваниями этой группы, большинство исследователей считают, что аксПсА и аксСпА (в том числе АС с сопутствующим псориазом, который развивается у 10% больных АС [90]) – это разные заболевания [13, 42, 55, 58, 91]. В систематическом обзоре литературы при сравнении аксиального поражения при ПсА и АС J. Feld и соавт. [13] подчеркивают особенности аксПсА, не позволяющие диагностировать у этих пациентов аксСпА. На ежегодном конгрессе Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), прошедшем

в 2021 г., также широко обсуждались вопросы сходства и различий между аксПсА и аксСпА/АС. Были представлены интересные сравнительные данные этих групп пациентов из американского регистра CORRONA [92], из международного исследования ASASperSpA [93], а также греческой когорты пациентов [94]. При анализе этого материала обнаружены следующие особенности аксПсА в сравнении с АС/аксСпА: менее выражено преобладание лиц мужского пола [42, 92]; выше возраст пациентов [13, 42, 62, 92]; реже выявляется HLA-B27 [12, 13, 42, 62, 92, 94]; отмечается ассоциация с HLA-B08 [51]; выше индекс массы тела пациентов [94]; менее выражен воспалительный характер боли в спине [42]; более поздний возраст дебюта болей в спине [13, 42]; возможно безболевого течения [11, 45, 46]; меньшая активность спондилита по индексам BASDAI и ASDAS [42]. При аксПсА наблюдаются более интенсивные боли в периферических суставах (3-й вопрос BASDAI) и менее выраженные боли в спине (2-й вопрос BASDAI), чем у больных аксСпА [92]. По вопросу выраженности функциональной недостаточности при аксПсА и АС существуют разные мнения [12, 95, 96]. Согласно данным ряда авторов [12, 62, 68, 95, 96], при аксПсА наблюдается менее выраженное ограничение подвижности позвоночника, чем при АС. J. Feld и соавт. [42], в частности, обнаружили, что метрологический индекса BASMI при аксПсА ниже, чем при АС. Однако, D.R. Jadon и соавт. [12] получили сходные результаты при определении индекса BASMI и оценке функционального статуса по HAQ у больных обеих групп. U. Lindstrom и соавт. [95] показали что, у больных аксПсА и АС интенсивность боли, активность заболевания и качество жизни были сопоставимы. Интересно, что при обоих заболеваниях у мужчин более выражены структурные повреждения, а у женщин – выше воспалительная активность [97, 98]. При аксПсА по сравнению с АС наблюдается менее выраженный СИ [12, 42, 62, 68], реже развивается анкилоз КПС [62], изменения в КПС менее симметричны [42, 55, 62, 64–66, 68], чаще является односторонний и реже – двусторонний СИ [94]. Принципиальным отличием аксПсА от АС является возможность поражения позвоночника без СИ [12].

При аксПсА статистически значимо чаще, чем при АС, поражается ШОП [13, 29, 58, 69, 72]; сужение и анкилоз дугоотростчатых суставов чаще выявляется в ШОП (при АС – в поясничном отделе) [14]; возможно изолированное поражение ШОП [9, 12, 62, 68, 69, 99, 100]. Для аксПсА более характерно наличие объемных, «некраевых», асимметричных, не смыкающихся синдесмофитов (а при АС выявляются «краевые», симметричные, смыкающиеся синдесмофиты) [58, 68] и паравертебральных оссификатов (встречаются редко) [58], при этом также могут наблюдаться и «типичные» синдесмофиты. При аксПсА имеются менее выраженные, чем при АС, структурные повреждения в позвоночнике (согласно индексам BASRI, mSASSS и PASRI) [12]. При аксПсА чаще, чем при АС, выявляются энтезиты и дактилиты [12, 92–94] и развивается более тяжелый деструктивный периферический артрит [13, 42, 55, 93, 94]. Согласно данным современных работ [92–94], у больных аксПсА реже, чем при аксСпА, наблюдаются увеит и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Интересно, что при этом увеит и ВЗК чаще встречались у больных ПсА, имеющих поражение осевого скелета, по сравнению с чисто периферическими формами заболевания [101, 102]; таким образом, эти внескелетные

проявления являются маркером «СпА-подобного» фенотипа. По результатам исследования G.E. Fragoulis и соавт. [94], больные аксПсА чаще подвержены депрессии, чем больные АС. Согласно данным работ, представленных на конгрессе EULAR в 2021 г., среди пациентов с аксПсА и аксСпА/АС одинаково часто наблюдаются рентгенологические изменения в позвоночнике [94], повышение СРБ [93] и семейный анамнез по СпА; также у них отмечается сходная коморбидность [94]. Пациентам с аксПсА реже, чем больным АСЮ назначают ГИБП и чаще – базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [42].

В связи с отсутствием единой дефиниции и диагностических критериев аксПсА встает закономерный вопрос о возможности использования критериев ASAS для аксСпА [40] при постановке диагноза аксПсА. Пациенты соответствуют диагнозу аксСпА при наличии хронической боли в спине с возрастом дебюта до 45 лет и СИ (рентгенологического, соответствующего мНЙ критериям, или МРТ-активного), либо при позитивности по HLA-B27 (необходимым условием является также наличие 1 дополнительного признака СпА для визуализационного варианта критериев и 2 признаков – для клинического варианта) [40]. С учетом более редкого выявления HLA-B27 и рентгенологического СИ, соответствующего мНЙ критериям, а также более позднего возраста дебюта хронической боли в спине не все пациенты с аксПсА будут соответствовать критериям аксСпА. Среди нашей когорты больных аксПсА [67] 18% не соответствовали критериям аксСпА, но у этой группы пациентов были выявлены синдесмофиты, что объективно подтверждает наличие у них поражения позвоночника.

P.S. Helliwell [58] подчеркивает, что критериям аксСпА не будут соответствовать носители HLA-B08, имеющие «псориатический» альтернативный фенотип без р-дСИ (и при отсутствии активного СИ по данным МРТ). Это, безусловно, важно с точки зрения классификации, но не только. Интересно, какие особенности ответа на терапию возможны у пациентов с таким альтернативным фенотипом? Генетические и фенотипические различия могут свидетельствовать о различном иммунологическом профиле этих больных и другом ответе на терапию. В частности, интересно, будут ли ингибиторы интерлейкина 23 (ИЛ-23), показавшие неэффективность при аксСпА/АС [103], эффективны у пациентов этой группы, как было продемонстрировано в субанализе данных по устекинумабу [104] и гуселькумабу [16]. Особенно важно учитывать больных с «псориатическим» фенотипом при отборе пациентов для эпидемиологических и интервенционных исследований [58].

Дифференциальная диагностика аксПсА с невоспалительными заболеваниями позвоночника

Как отмечалось выше, проблемы в диагностике аксПсА возникают из-за отсутствия четкой дефиниции и критериев диагноза, возможности малосимптомного течения осевого поражения, медленно прогрессирующего СИ, а также возможности поражения позвоночника без СИ [67, 105]. Как известно, с возрастом увеличивается риск возникновения дегенеративных изменений позвоночника, что приводит к выявлению при визуализации изменений смешанного характера, связанных

как с воспалительным, так и с дегенеративным процессом, что требует четкой дифференциальной диагностики [11, 45, 46].

Следует отметить, что хроническая боль в спине — это ведущий симптом не только аксСпА, но и дегенеративных заболеваний позвоночника. Поэтому для выявления воспалительного процесса в аксиальных структурах с целью диагностики СпА учитывают наличие у пациента ВБС. Однако отдельные авторы обращают внимание на то, что наличие ВБС не всегда связано с воспалительным заболеванием позвоночника, а также может быть и проявлением дегенеративных изменений, например, дисцита [106]. Дисцит может быть единственной причиной боли или возникает на фоне аксПсА. Также нельзя забывать о фибромиалгии, которая наблюдается в 15–36% случаев [14], а по некоторым оценкам — у половины (53,3%) больных ПсА [107]. Наличие фибромиалгии завышает результат оценки интенсивности боли (в том числе боли в позвоночнике) и активности заболевания, что не позволяет выявить ремиссию или низкую активность заболевания даже на фоне эффективной терапии [108, 109].

С возрастом увеличивается риск возникновения диффузного идиопатического гиперостоза скелета (ДИГС) [110]. В клинической практике бывает нелегко дифференцировать аксПсА и ДИГС, поскольку грубые «некраевые» синдесмофиты, характерные для аксПсА, могут иметь сходство с паравerteбральными остеофитами при ДИГС [58, 111, 112], для которого, однако, не характерны боли в нижней части спины и СИ [112]. Дифференциальная диагностика может вызывать особые затруднения в случае бессимптомного течения аксПсА или при поражении позвоночника без СИ. По сравнению с ДИГС аксПсА ассоциируется с более молодым возрастом, меньшим индексом массы тела и более частым носительством HLA-B27 [18, 110, 112]. Периферическая энтезопатия при ДИГС характеризуется наличием на рентгенограммах костных «шпор», но в области костных разрастаний отсутствует воспаление (или имеется минимальное воспаление) по сравнению с энтезитами при ПсА [111]. В отличие от терапии аксПсА, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих эффективность применения НПВП, ГИБП или физиотерапии при ДИГС [112]. Поэтому проведение дифференциальной диагностики между аксПсА и ДИГС имеет большое значение для выбора адекватной терапии.

Терапия ПсА с поражением позвоночника

Ведущая роль в иммунопатогенезе СпА и ПсА принадлежит патологической активации оси ИЛ-23/ИЛ-17 [113, 114]. ИЛ-23 влияет на экспрессию Т-хелперными клетками (Th17) ИЛ-17, ИЛ-22 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), что приводит к воспалению, повреждению тканей, костному ремоделированию и продукции других цитокинов [103]. Расширение представлений о роли оси ИЛ-23/ИЛ-17 в развитии СпА послужило стимулом для разработки не только ГИБП различных классов (ингибиторов ФНО- α и ИЛ), но и «малых» молекул (ингибиторов Янус-киназ), блокирующих эффекты цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17 или внутриклеточную сигнализацию этих цитокинов [115]. Однако несмотря на определенное сходство, существуют и различия в иммунопатогенетических механизмах

СпА и аксПсА, которые могут повлиять на терапевтическую тактику [6].

В соответствии с международными рекомендациями [5, 116–118], больным аксПсА в первую очередь назначаются НПВП, а при их неэффективности требуется терапия ГИБП. Согласно клинической практике, чаще используются ингибиторы ФНО- α , хотя при тяжелом псориазе применение ингибиторов ИЛ-17 считается предпочтительным [117]. Препараты, блокирующие эффекты ИЛ-12/ИЛ-23, в настоящее время не назначаются пациентам с преимущественно аксиальным поражением из-за отсутствия четкого эффекта при СпА [117]. Строго говоря, РКИ по применению ингибиторов ФНО- α при ПсА с поражением позвоночника не проводились, однако есть данные по эффективности этих препаратов при рентгенологическом и нерентгенологическом аксСпА [119, 120]. Адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол и инфликсимаб (но не этанерцепт) рекомендованы пациентам с аксСпА, имеющим ВЗК и рецидивирующий увеит (отсутствуют данные по голимумабу), тогда как в отношении этанерцепта получены противоречивые результаты в отношении увеита и показана его неэффективность при ВЗК [121]. В настоящее время имеется только одно РКИ, в котором изучалось применение ГИБП у больных аксПсА — это исследование MAXIMIZE, продемонстрировавшее эффективность ингибитора ИЛ-17А секукинумаба [15]. В РКИ MAXIMIZE были включены пациенты с аксиальным поражением по мнению исследователя, с интенсивностью боли в спине ≥ 4 и BASDAI ≥ 4 , не-ответчики на два НПВП в течение 4 недель. Объективного подтверждения аксиального поражения не требовалось, тем не менее, примерно у 60% пациентов имелись воспалительные изменения по данным МРТ — зоны остейта в области КПС и позвоночника. 20%-е улучшение по ASAS [122] к 12-й неделе исследования отмечалось у 63,1% и 66,3% пациентов, получавших секукинумаб в дозах 300 и 150 мг соответственно, и лишь у 31,3% больных, получавших плацебо; достигнутый клинический эффект сохранялся в течение 52 недель наблюдения [123]. По данным МРТ, к 12-й неделе отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) уменьшение выраженности остейта в позвоночнике и КПС [15] по Берлинской шкале [124]. Несмотря на то, что ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23 устекинумаб и ризанкизумаб оказались неэффективны при аксСпА [125, 126], по результатам недавних исследований высказывались предположения о возможной эффективности ингибиторов ИЛ-23 в отношении аксиальных симптомов ПсА. В субанализе III фазы исследований DISCOVER-1 и DISCOVER-2 у пациентов с ПсА, имевших СИ по данным визуализации (рентгенография или МРТ) и получавших гуселькумаб (ингибитор ИЛ-23), отмечалась статистически значимая динамика активности по BASDAI, mBASDAI, ASDAS-CРБ и уменьшение боли в спине [16]. В этом субанализе исходные данные МРТ не подтверждались специалистом-рентгенологом (только врачом-исследователем), а в динамике на фоне терапии гуселькумабом МРТ не проводилась. Эти результаты требуют дополнительных контролируемых исследований с фокусом на аксиальное поражение при ПсА. Недавно был проведен субанализ исследований PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2, продемонстрировавший, что у больных ПсА с болями в спине (диагностируемыми как «спондилит по мнению врача»), не получавших ранее ингибиторы ФНО- α при назначении устекинумаба, достигнуто статистически значимое

уменьшение боли в спине/шее/тазобедренных суставах (2-й вопрос BASDAI) и снижение активности по mBASDAI по сравнению с группой плацебо [104]. Данные визуализации в этой работе не учитывались. Полученные результаты могут свидетельствовать о возможности разного ответа на терапию у пациентов с аксСпА и аксПсА в связи с имеющимися различиями в иммунопатогенезе. Обсуждая эту работу, J. Braun и соавт. [7] подчеркивают, что анализ данных пациентов со «спондилитом по мнению врача», без визуализации аксиальных структур может привести к ошибочным выводам об эффективности ингибиторов ИЛ-23 в отношении аксиального поражения при ПсА. Авторы обращают внимание на то, что из-за отсутствия точных критериев диагноза аксПсА в некоторых исследованиях используется неправильный, с научной точки зрения, подход к диагностике аксПсА — учитывается наличие «спондилита по мнению врача», в то время как боли в спине у пациента с тяжелым периферическим артритом и энтезитами могут носить неспецифический характер (в том числе боли центрального генеза) и не отражать «истинное воспаление» структур осевого скелета. Эти вопросы требуют дальнейшего тщательного изучения.

В настоящее время проводится исследование по изучению эффективности ингибитора Янус-киназ тофацитиниба (ТОФА) при аксПсА (РКИ PASTOR (NCT04062695)). В этой работе будет дана оценка динамики активного СИ и спондилита по данным МРТ на фоне терапии ТОФА. Ранее была показана клиническая эффективность и положительная динамика МРТ-признаков СИ и спондилита при использовании ТОФА у больных активным АС [127]. Следует отметить, что впервые изучение влияния ТОФА на динамику активного СИ по данным МРТ при ПсА проведено нами на небольшой группе пациентов ($n=41$) [128]. Результаты этого исследования продемонстрировали эффективность ТОФА у больных ПсА с высокой активностью спондилита и статистически значимую положительную динамику активного СИ по данным МРТ [128]. Для подтверждения наших выводов представляется целесообразным провести исследование на большей когорте пациентов.

Есть данные субанализа РКИ SELECT-PsA 1 [129] и SELECT-PsA 2 [130] о позитивном влиянии ингибитора Янус-киназ упадацитиниба на активность спондилита при ПсА [131].

Назначение синтетических БПВП (например, метотрексата) и системных глюкокортикоидов (ГК) не рекомендовано при аксПсА, поскольку имеются лишь ограниченные данные по использованию этих препаратов при аксСпА. Исследований по применению БПВП и ГК при поражении осевого скелета у больных ПсА не проводилось [5, 117, 118]. Терапия аксПсА может быть затруднена наличием у больного коморбидных заболеваний, таких

как кардиоваскулярная патология, метаболический синдром, и внескелетных проявлений (ВЗК, увеит). Эти состояния требуют особенно тщательного терапевтического мониторинга [101].

Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что ревматологическому сообществу необходимо выработать единый подход к дефиниции, классификации, диагностике и терапии ПсА с поражением позвоночника. Очевидно, что подходы и методология диагностики, принятые для аксСпА, не в полной мере могут быть использованы при аксПсА. Основной вопрос состоит в следующем: нужно ли при диагностике аксПсА учитывать совокупность клинических и рентгенологических признаков, как при АС, или же с учетом особенностей ВБС при ПсА достаточно использовать только маркеры, выявляемые при рентгенографии и МРТ, и если да, то какие?

Для решения этой задачи необходимы крупные наблюдательные исследования, проводимые на основе строгого клинического фенотипирования пациентов с привлечением современных средств визуализации и молекулярно-генетических методов. Так, недавно стартовало исследование AXIS (Axial Involvement in Psoriatic Arthritis Cohort (NCT04434885)), в котором запланированы комплексное рентгенологическое обследование и МРТ аксиального скелета у всех больных ПсА; инициировано российское фундаментальное исследование. В конечном итоге все эти совместные усилия должны дать ответ на нерешенные вопросы диагностики и терапии пациентов с ПсА в сочетании с поражением позвоночника.

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».

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

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nach P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):14-17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Wright V, Johns RJ. Quantitative and qualitative analysis of joint stiffness in normal subjects and in patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 1961;20(1):36-46. doi: 10.1136/ard.20.1.36
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
- Giovannini I, Zabotti A, Ciccio C, Salgarello M, Cereser L, De Vita S, et al. Axial psoriatic disease: Clinical and imaging assessment of an underdiagnosed condition. *J Clin Med.* 2021;10(13):2845. doi: 10.3390/jcm10132845
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-1071. doi: 10.1002/art.39573

6. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1167-1178. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356
7. Braun J, Landewé RBM. No efficacy of anti-IL-23 therapy for axial spondyloarthritis in randomised controlled trials but in post-hoc analyses of psoriatic arthritis-related 'physician-reported spondylitis'? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):466-468. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221422
8. Baraliakos X, Østergaard M, Lambert RG, Eshed I, Machado PM, Pedersen SJ, et al. MRI lesions of the spine in patients with axial spondyloarthritis: an update of lesion definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2022 May 24: annrheumdis-2021-222081. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222081
9. Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: Same or different? *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:329-334. doi: 10.1097/BOR.0000000000000609
10. Lambert JR, Wright V. Psoriatic spondylitis: a clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *Q J Med.* 1977;46(4):411-425. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067516
11. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: Update on a longterm prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2744-2750. doi: 10.3899/jrheum.090412
12. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
13. Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
14. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):880-887. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.006
15. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera A, Schultz B, et al. Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: Primary analysis of the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78: 195-196. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2932
16. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty SD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: A post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e715-e723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3
17. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, Dogru A, Bayindir O, Ozisler C, et al. Axial psoriatic arthritis: the impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(12):3443-3448. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4
18. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094
19. Ogdie A, Blachley T, Glynn M, Rebello S, Dube B, Mclean R, et al. OP0052 Comparison of patients with psoriatic arthritis (PsA) and investigator-defined axial PsA to patients with PsA and elevated patient-reported spine pain: Findings from the Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PsA/SpA) registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):34-35.
20. Ibrahim A, Gladman DD, Thavaneswaran A, Eder L, Helliwell P, Cook RJ, et al. Sensitivity and specificity of radiographic scoring instruments for detecting change in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1700-1705. doi: 10.1002/acr.23189
21. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):809-815. doi: 10.3899/jrheum.091059
22. Yap KS, Ye JY, Li S, Gladman DD, Chandran V. Back pain in psoriatic arthritis: Defining prevalence, characteristics and performance of inflammatory back pain criteria in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1573-1577. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213334
23. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Axial disease in psoriatic arthritis: The presence and progression of unilateral grade 2 sacroiliitis in a psoriatic arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(2):464-468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.007
24. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Inflammatory back pain criteria perform well in subset of patients with active axial psoriatic arthritis but not among patients with established axial disease. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):1003-1004. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214583
25. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pértega-Díaz S, Tasende JA, Fernández-López JC, Villar NO, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(1):78-85. doi: 10.1002/acr.20017
26. Queiro R, Canete JD. Good clinimetric alignment between remission and a low impact of disease in patients with axial psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):136-139.
27. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Седунова МВ, и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология/ 2020;58(4):401-406.* [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotaeva TV, Glukhova SI, Sedunova MV, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: Data from real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):401-406 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406
28. Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2021. [Clinical recommendations. Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. 2021 (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2 (Accessed: 13 July 2022)
29. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):455-460. doi: 10.1007/s11926-007-0074-2
30. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729-735. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023
31. Taylor WJ, Zmierzak HG, Helliwell PS. Problems with the definition of axial and peripheral disease patterns in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(6):974-977.
32. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(93):31-35.
33. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3150-3155. doi: 10.1002/art.34536
34. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Susini M, Lenzetti I, et al. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: A prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(4):414-418. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01736.x
35. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(4):251-255. doi: 10.1080/03009740802609558
36. Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ, Василенко ЕА, и др. Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):622-627. [Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Glukhova SI, Vasilenko EA, et al. The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(5): 622-627 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201506
37. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical

- history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-578. doi: 10.1002/art.21619
38. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-2634.
 39. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-788. doi: 10.1136/ard.2008.101501
 40. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
 41. Aydin SZ, Kilic L, Kucuksahin O, Ureyen SB, Kalyoncu U. Performances of inflammatory back pain criteria in axial psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):2031-2032. doi: 10.1093/rheumatology/kex307
 42. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1340-1346. doi: 10.1093/rheumatology/kez457
 43. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, Loginova E, Glukhova S., et al. Clinical and radiographic phenotype of axial psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):1592. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1564
 44. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориазическом артрите (данные исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):34-40. [Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-34-40
 45. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: A long term prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(5):386-393. doi: 10.1136/ard.47.5.386
 46. Queiro R, Belzunegui J, González C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2002;21(1):10-13. doi: 10.1007/s100670200003
 47. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: A comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(6):413-418. doi: 10.1053/sarh.2002.33470
 48. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):270-276.
 49. Jadon DR, Shaddick G, Tillett W, Korendowych E, Robinson G, Waldron N, et al. Psoriatic arthritis mutilans: Characteristics and natural radiographic history. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1169-1176. doi: 10.3899/jrheum.150083
 50. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориазическом артрите. *Современная ревматология.* 2020;14(3):34-38. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Glukhova SI, Korotaeva TV. Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(3):34-38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-34-38
 51. Eder L, Chandran V, Gladman DD. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):91-98. doi: 10.1097/BOR.0000000000000136
 52. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: A modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):221-229. doi: 10.1093/rheumatology/kev296
 53. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:50-55. doi: 10.1136/ard.2011.155044
 54. Queiro R, Gonzalez S, López-Larrea C, Alperi M, Sarasqueta C, Riestra JL, et al. HLA-C locus alleles may modulate the clinical expression of psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R185. doi: 10.1186/ar2097
 55. Ikumi K, Kobayashi S, Tamura N, Tada K, Inoue H, Osaga S, et al. HLA-B46 is associated with severe sacroiliitis in Japanese patients with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(6):1017-1022. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590
 56. Gubar E, Korsakova Y, Loginova E, Vorobyova L, Glukhova S, Nasonov E, et al. Characteristics of axial psoriatic arthritis patients with symmetrical and asymmetrical sacroiliitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1592. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1589
 57. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales EA, Braun J, Chandran V, et al. The phenotype of axial spondyloarthritis: Is it dependent on HLA-B27 status? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(6):856-860. doi: 10.1002/acr.24174
 58. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1193-1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629
 59. Kılıç G, Kılıç E, Nas K, Karkucak M, Çapkin E, Dağlı AZ, et al. Comparison of ASDAS and BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):515-521. doi: 10.1007/s10067-014-2734-8
 60. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):311-315. doi: 10.1002/art.20421
 61. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2160-2164. doi: 10.1136/ard.2010.129726
 62. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Differences in the expression of spondyloarthropathy: A comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med.* 1993;16(1):1-7.
 63. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – Evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol.* 2009;36(5):997-1002. doi: 10.3899/jrheum.080871
 64. Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: Is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl 3):22-24. doi: 10.1136/ard.2006.058453
 65. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(1):85-88. doi: 10.1093/rheumatology/keg475
 66. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(2):101670. doi: 10.1016/j.berh.2021.101670
 67. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, Korsakova Y, Glukhova S. Do axial psoriatic arthritis patients meet ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):405. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1548
 68. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998;57(3):135-140. doi: 10.1136/ard.57.3.135
 69. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, Mantovani W, Battistel B, Rossi F, et al. The cervical spine in patients with psoriatic

- arthritis: A clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(1):73-77. doi: 10.1136/ard.51.1.73
70. Lassoued S, Hamidou M, Fournie B, Fournie A. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1989;16(2):251-252.
 71. Jeannou J, Goupille P, Arimadje MA, Zerkak D, Valat JP, Fouquet B. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999;66(12):695-700.
 72. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, Lopez-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthropathy. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(1):23-29. doi: 10.1097/00124743-200202000-00006
 73. Blau RH, Kaufman RL. Erosive and spondyloarthropathy in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1987;14(1):111-117.
 74. Maher T, Yassine ZA, Majidi BH, Nader N. C1-C2 instability in psoriatic arthritis. *Pan Afr Med J.* 2020;36:217. doi: 10.11604/pamj.2020.36.217.24850
 75. Sallés M, Clavaguera T, Mínguez S, Valencoso O, Lopez de Recalde M, Tuneu R. Atlantoaxial rotatory dislocation in a patient with psoriatic spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(4):519-521. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.022
 76. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Spadaro A, Parsons WJ, et al. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: A modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(5):1006-1011. doi: 10.3899/jrheum.080491
 77. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: An update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589
 78. Poggendorf RP, Sørensen IJ, Pedersen SJ, Østergaard M. Magnetic resonance imaging for diagnosing, monitoring and prognostication in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):66-69.
 79. Braga MV, de Oliveira SC, Vasconcelos AHC, Lopes JR, de Macedo Filho CL, Ramos LMA, et al. Prevalence of sacroiliitis and acute and structural changes on MRI in patients with psoriatic arthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):11580. doi: 10.1038/s41598-020-68456-7
 80. Maldonado-Ficco H, Sheane BJ, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: A descriptive study of indications, features and effect on treatment change. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(5):243-245. doi: 10.1097/RHU.0000000000000558
 81. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, McGonagle DG, Marzo-Ortega H. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: Extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2274-2278. doi: 10.1002/art.38050
 82. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al.; Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS). Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1278-1288. doi: 10.1136/ard.2011.150680
 83. Krabbe S, Sørensen IJ, Jensen B, Møller JM, Balding L, Madsen OR, et al. Inflammatory and structural changes in vertebral bodies and posterior elements of the spine in axial spondyloarthritis: Construct validity, responsiveness and discriminatory ability of the anatomy-based CANDEN scoring system in a randomised placebo-controlled trial. *RMD Open.* 2018;4(1):e000624. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000624
 84. Krabbe S, Østergaard M, Pedersen SJ, Weber U, Krøber G, Maksymowych W, et al. Canada-Denmark MRI scoring system of the spine in patients with axial spondyloarthritis: Updated definitions, scoring rules and inter-reader reliability in a multiple reader setting. *RMD Open.* 2019;5(2):e001057. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001057
 85. Lee S, Lee JY, Hwang JH, Shin JH, Kim T-H, Kim S-K. Clinical importance of inflammatory facet joints of the spine in ankylosing spondylitis: A magnetic resonance imaging study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(6):491-498. doi: 10.3109/03009742.2016.1150506
 86. Østergaard M, Eshed I, Althoff CE, Poggendorf RP, Diekhoff T, Krabbe S, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in inflammatory arthritis: Systematic literature review and first steps toward standardization and an OMERACT scoring system. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1699-1705. doi: 10.3899/jrheum.161114
 87. Mager A-K, Althoff CE, Sieper J, Hamm B, Hermann K-GA. Role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing early spondyloarthritis. *Eur J Radiol.* 2009;71(2):182-188. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.04.051
 88. Raynal M, Bouderraoui F, Ouichka R, Melchior J, Morel O, Blum A, et al. Performance of ¹⁸F-sodium fluoride positron emission tomography with computed tomography to assess inflammatory and structural sacroiliitis on magnetic resonance imaging and computed tomography, respectively, in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):119. doi: 10.1186/s13075-019-1903-1
 89. Son SM, Kim K, Pak K, Kim S-J, Goh TS, Lee JS. Evaluation of the diagnostic performance of ¹⁸F-NaF positron emission tomography/computed tomography in patients with suspected ankylosing spondylitis according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria. *Spine J.* 2020;20(9):1471-1479. doi: 10.1016/j.spinee.2020.03.011
 90. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2563-2574. doi: 10.1056/NEJMra1406182
 91. Michelena X, De Marco G, Dubash S, McGonagle D, Marzo-Ortega H. Comment on: Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):e24-e25. doi: 10.1093/rheumatology/kez670
 92. Mease PJ, Marchese M, Mclean R, Blachley T, Anatale-Tardiff L, Saffore C, et al. OP0049 Comparison of baseline disease activity and patient (pt)-reported outcomes (PROS) between pts with psoriatic arthritis and axial involvement (axial PSA) and axial spondyloarthritis (axial SPA) from the CORRONA PSA/SPA registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):26. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.137
 93. Benavent D, Plasencia C, Poddubnyy D, Kishimoto M, Proft F, Sawada H, et al. POS0969 Unveiling axial involvement in psoriatic arthritis: an ancillary analysis of the ASASperSpA study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):750. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1410
 94. Fragoulis GE, Pappa M, Evangelatos G, Iliopoulos A, Sfikakis P, Tektonidou M. POS1073 Axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Same or different? A real world study with emphasis on comorbidities. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):815. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2129
 95. Lindstrom U, Bremander A, Haglund E, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LTH. Back pain and health status in patients with clinically diagnosed ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and other spondyloarthritis: A cross-sectional population-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:106. doi: 10.1186/s12891-016-0960-8
 96. Pérez Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, et al.; RESPONDIA Group. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1656-1660. doi: 10.3899/jrheum.101049
 97. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: A clinical, radiographic, and HLA study. *Clin Invest Med.* 1992;15(4):371-375.
 98. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera G, Arturi P, et al.; RESPONDIA Group. Fundación Reumatológica Argentina "Dr. Osvaldo García Morteo". Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort.

- Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e5652. doi: 10.1097/MD.0000000000005652
99. McEwen C, DiTata D, Lingg C, Porini A, Good A, Rankin T. Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. *Arthritis Rheum*. 1971;14(3):291-318. doi: 10.1002/art.1780140302
 100. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):650-652. doi: 10.1136/ard.61.7.650
 101. Molto A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):390-400. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.002
 102. Fraga NA, de Oliveira MFP, Follador I, Rocha BO, Rego VR. Psoriasis and uveitis: A literature review. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):877-883. doi: 10.1590/s0365-05962012000600009
 103. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(12):747-757. doi: 10.1038/s41584-019-0294-7
 104. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, Kafka S, Karayekar CS, You Y, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: Pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open*. 2020;6(1):e001149. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001149
 105. Helliwell PS. Established psoriatic arthritis: Clinical aspects. *J Rheumatol Suppl*. 2009;83:21-23. doi: 10.3899/jrheum.090215
 106. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, Cunha C, Goncalves RM, Barbosa MA. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface*. 2015;12(104):20141191. doi: 10.1098/rsif.2014.1191
 107. Magrey MN, Antonelli M, James N, Khan MA. High frequency of fibromyalgia with psoriatic arthritis: A pilot study. *Arthritis*. 2013;2013:762921. doi: 10.1155/2013/76292
 108. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):304-310. doi: 10.1097/bor.0000000000000388
 109. Højgaard P, Ellegaard K, Nielsen SM, Christensen R, Guldberg-Møller J, Ballegaard C, et al. Pain mechanisms and ultrasonic inflammatory activity as prognostic factors in patients with psoriatic arthritis: A prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):798-810. doi: 10.1002/acr.23693
 110. Haddad A, Thavaneswaran A, Toloza S, Chandran V, Gladman DD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1367-1373. doi: 10.3899/jrheum.121433
 111. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Mader R, Khan MA. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Differentiation from ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):321-328. doi: 10.1007/s11926-009-0046-9
 112. Bieber A, Masala IF, Mader R, Atzeni F. Differences between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and spondyloarthritis. *Immunotherapy*. 2020;12(10):749-756. doi: 10.2217/imt-2020-0045
 113. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheum*. 2014;66:231-241. doi: 10.1002/art.38291
 114. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050
 115. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;55(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
 116. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):282-298. doi: 10.1002/art.39298
 117. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
 118. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789
 119. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors in ankylosing spondylitis: A systematic review and Bayesian network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45(4):481-490. doi: 10.3899/jrheum.170224
 120. Rodriguez VR, Poddubnyy D. Tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors in the treatment of nonradiographic axial spondyloarthritis: Current evidence and place in therapy. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(8):197-210. doi: 10.1177/1759720X17706454
 121. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
 122. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1876-1886. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F
 123. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: Results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):582-590. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808
 124. Carmona L, Sellas A, Rodríguez-Lozano C, Juanola X, García Llorente JF, Fernández Sueiro JL, et al. Scoring with the Berlin MRI method for assessment of spinal inflammatory activity in patients with ankylosing spondylitis: A calibration exercise among rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):883-888.
 125. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728
 126. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, Sieper J, Järvinen P, Tam LS, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1295-1302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328
 127. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340-1347. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
 128. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134-140. [Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134-140 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140
 129. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic

- arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838
130. Mease PJ, Lertratanakul A, Papp KA, van den Bosch FE, Tsuji S, Dokoupilova E, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to biologics: 56-week data from the randomized controlled phase 3 SELECT-PsA 2 study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):903-919. doi: 10.1007/s40744-021-00305-z
131. Deodhar A, Ranza R, Ganz F, Gao T, Anderson J, Ostor A. OP0233 Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and axial involvement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):143. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.439

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

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

Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях

А.С. Авдеева

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

Поступила 30.06.2022
Принята 01.11.2022

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) — это большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям. Лабораторная диагностика ИВРЗ включает определение широкого спектра биомаркеров на клеточном и гуморальном уровнях (аутоантител, белков острой фазы воспаления, цитокинов, маркеров повреждения эндотелия, компонентов системы комплемента, иммуноглобулинов, криоглобулинов, субпопуляций лимфоцитов, показателей костного метаболизма, маркеров апоптоза, генетических маркеров и др.). Одним из ведущих аспектов лабораторной диагностики ИВРЗ является исследование уровня маркеров воспаления в крови (скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА), ферритина, прокальцитонина, аполипопротеина А1, кальпротектина и др.). Анализ маркеров воспаления позволяет оценить активность болезни, характер прогрессирования и прогноз хронического воспалительного процесса, а также эффективность проводимой терапии. В обзоре представлены последние данные о роли таких наиболее часто изучаемых маркеров воспаления, как СРБ, САА и ферритин.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, маркеры воспаления, С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А, ферритин

Для цитирования: Авдеева АС. Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):561–569.

INFLAMMATORY MARKERS IN RHEUMATIC DISEASES

Anastasia S. Avdeeva

Immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs) are a broad group of pathological conditions based on impaired immunological tolerance to one's own tissues leading to inflammation and irreversible organ damage. Laboratory diagnosis of IMRDs includes a wide range of biomarkers (autoantibodies, acute phase proteins, cytokines, markers of endothelial damage, components of the complement system, immunoglobulins, cryoglobulins, lymphocyte subpopulations, indicators of bone metabolism, apoptosis markers, genetic markers, etc). One of the leading aspects of laboratory diagnosis of IMRDs is the study of the level of inflammation markers in the blood (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), serum amyloid protein (CAA), ferritin, procalcitonin, apolipoprotein A1, calprotectin, etc). The analysis of inflammation markers makes it possible to assess the disease activity, the nature of the progression and the prognosis of the outcomes of a chronic inflammatory process, as well as the effectiveness of the therapy. The review presents the latest data on the role of the most frequently studied inflammatory markers such as CRP, CAA and ferritin.

Key words: immune-mediated rheumatic diseases, inflammatory markers, C-reactive protein, serum amyloid protein A, ferritin

For citation: Avdeeva AS. Inflammatory markers in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):561–569 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-561-569

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) — это большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям [1]. На основании ведущих механизмов патогенеза ИВРЗ условно можно классифицировать на аутоиммунные, аутовоспалительные и ИВРЗ смешанного генеза. Для данной группы болезней характерны хроническое, прогрессирующее течение и высокая распространенность среди лиц молодого и среднего возраста. Прогноз ИВРЗ, характеризующихся тяжелым течением и высокой летальностью, во многом зависит от возможности ранней диагностики, которая позволяет проводить активную противовоспалительную терапию в дебюте болезней [1, 2].

В настоящее время лабораторная диагностика ИВРЗ включает определение ши-

рокого спектра биомаркеров на клеточном и гуморальном уровнях (аутоантител, белков острой фазы воспаления, цитокинов, маркеров повреждения эндотелия, компонентов системы комплемента, иммуноглобулинов, криоглобулинов, субпопуляций лимфоцитов, показателей костного метаболизма, маркеров апоптоза, генетических маркеров и др.). Лабораторные тесты, применяемые в ревматологии, позволяют получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений и являются важным инструментом для диагностики, оценки активности болезни, тяжести течения, прогноза и эффективности проводимой фармакотерапии [3–6]. Одним из ведущих аспектов лабораторной диагностики ИВРЗ является исследование уровня маркеров воспаления в крови (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА),

ферритина (ФР), прокальцитонина, аполипопротеина А1, кальпротектина и др.) [3, 7, 8].

Так, СРБ играет важную роль в развитии воспалительной реакции и защите организма от инфекционных агентов [9, 10]. Связывание СРБ с Fc-рецепторами (CD64) к мономерным иммуноглобулинам изотипа IgG приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов и поддержанию воспаления [11, 12]. Продукция СРБ осуществляется преимущественно гепатоцитами в ответ на стимуляцию интерлейкином (ИЛ) 6 [13, 14]; в меньшей степени — гладкомышечными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками, лимфоцитами и адипоцитами [15]. В настоящее время СРБ рассматривается в качестве иммунного регулятора, а не только маркера воспаления и инфекционного процесса. Идентифицированы две изоформы СРБ, обладающие различными биологическими свойствами. СРБ синтезируется в гепатоцитах и секретруется в кровоток в виде пентамерного СРБ (pСРБ), также известного как нативный СРБ. Считается, что pСРБ действует как иммунорегулятор [16]. При связывании с клеточными мембранами или липосомами pСРБ может необратимо диссоциировать в мономерный СРБ (mСРБ), который представляет собой провоспалительную изоформу, способную активировать тромбоциты, лейкоциты, эндотелиальные клетки, стимулировать образование макрофагов фенотипа M1 с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, влиять на синтез молекул адгезии, а также связывать компоненты комплемента [16, 17]. mСРБ имеет ограниченную растворимость по сравнению с pСРБ и считается связанным с тканями [16]. В зависимости от структурной формы СРБ взаимодействует с лейкоцитами и эндотелиальными клетками, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-1 β , и фактора некроза опухоли (ФНО) α , повышает продукцию молекул адгезии, увеличивает высвобождение хемоаттрактантного белка-1 моноцитов и рекрутирование моноцитов, подавляет выработку оксида азота и активирует тромбоциты, тем самым вызывая провоспалительные и атерогенные эффекты.

СРБ принимает участие в патогенезе ревматоидного артрита (РА) и развитии коморбидной патологии. СРБ индуцирует экспрессию RANKL в моноцитах периферической крови и стимулирует дифференцировку остеокластов. Однако данный эффект СРБ зависит от его изоформы: mСРБ ингибирует индуцированную RANKL дифференцировку остеокластов *in vitro* путем нейтрализации RANKL, потенциально оказывая защитное действие [18, 19]. Кроме того, большие РА с дисбалансом моноцитов (соотношение M1/M2 > 1) демонстрируют значительно более высокие уровни СРБ, чем те, у кого соотношение M1/M2 < 1 (в среднем 4,5 мг/л против 0,8 мг/л; $p = 0,032$) и выше остеокластогенез *in vitro* [18].

Определение уровня СРБ имеет важное значение для оценки активности РА, т. к. данный показатель учитывается при подсчете ряда индексов активности (DAS28-СРБ (Disease Activity Score с определением уровня СРБ), SDAI (Simplified Disease Activity Index)) [20]. Повышенный уровень СРБ ассоциируется с быстрым рентгенологическим прогрессированием и может рассматриваться в качестве маркера для выявления группы пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания [21, 22]. Однако необходимо учитывать, что нормализация уровня СРБ не всегда может отражать снижение активности РА [23].

Повышенный уровень СРБ у пациентов с РА ассоциируется с высоким риском развития коморбидной патологии — в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома. Данные больших когортных исследований продемонстрировали практически двукратное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА по сравнению с общей популяцией вне зависимости от наличия традиционных факторов риска [24–29]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи уровней СРБ и ИЛ-6 с риском сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Так, уровень СРБ более 3,0 мг/л сопровождается повышением риска развития ишемической болезни сердца на 58% [31, 32]. Системное воспаление является ключевым фактором прогрессирования атеросклероза и развития тромботических нарушений [33]. СРБ активирует систему комплемента, индуцирует апоптоз, способствует развитию эндотелиальной дисфункции за счет уменьшения продукции оксида азота и активации молекул адгезии; увеличивает адгезию и миграцию лейкоцитов, генерацию активных форм кислорода, что усиливает воспалительную реакцию. СРБ увеличивает нестабильность бляшки, индуцируя экспрессию металлопротеиназ, и способствует росту тромба за счет активации тромбоцитов [33].

В последнее время важная роль в прогрессировании атеросклероза и развитии сосудистых катастроф отводится mСРБ. В ряде работ было выявлено наличие mСРБ в растущих атеросклеротических бляшках, особенно с неустойчивым фенотипом [34]. Кроме того, в лабораторных условиях подтверждена способность mСРБ активировать сигнальные пути, связанные с ангиогенезом (стимулировать продукцию моноцитами сосудистого эндотелиального фактора роста), способствовать рекрутированию моноцитов в бляшку, активировать агрегацию макрофагов-тромбоцитов, что вызывает эрозию бляшки и тромбоз [35, 36]. В более ранних работах был идентифицирован СРБ в зонах атеросклеротического поражения тканей у кроликов с гиперхолестеринемией, а также в нестабильных или разорвавшихся бляшках в коронарных артериях человека [37]. J. Habersberger и соавт. [38] обнаружили более высокое содержание mСРБ в крови пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с контролем. И. Мельников и соавт. [39] выявили значительно повышенную концентрацию циркулирующего в крови mСРБ, связанного с макрофагами, у пациентов с ишемической болезнью сердца. В тканях больных, умерших от инфаркта миокарда, в зонах некроза иммуногистохимическим методом также был обнаружен СРБ [40].

mСРБ может играть роль в развитии органных поражений при ИВРЗ, у ряда пациентов могут обнаруживаться антитела к этой изоформе СРБ. Повышенный уровень антител к mСРБ у пациентов с волчаночным нефритом ассоциировался с обострением заболевания, повышением концентрации ИЛ-6 и ФНО- α [41].

Повышенные уровни СРБ ассоциируются с большей распространенностью метаболического синдрома у пациентов с РА [42, 43], выраженностью абдоминального ожирения [44], инсулинорезистентностью [45], повышением уровня липидов [46]. Тем не менее, два крупных когортных исследования не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между уровнем СРБ и частотой метаболического синдрома при РА [42]. Содержание СРБ было связано с нарушением липидного обмена [47], отрицательно коррелировало с уровнем липопротеидов

высокой плотности (ЛПВП) [48], однако прямую биологическую связь между СРБ и метаболическим синдромом еще предстоит уточнить.

У пациентов с РА в два раза чаще диагностируется сахарный диабет (СД) 2-го типа по сравнению с общей популяцией. Высокий уровень СРБ при РА коррелирует с нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью [49], а также с нарушением гликемии натощак (отношение шансов (ОШ) – 1,02; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,001–1,034; $p=0,02$) [50]. Применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) может уменьшить риск развития СД 2-го типа [51–53] и привести к снижению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [54] у больных РА. По данным регистра CORRONA, применение ингибиторов ФНО- α значительно снижало риск развития СД 2-го типа (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,13–0,91; $p=0,03$); в то же время данный показатель повышался (ОШ=2,33; 95% ДИ: 1,68–3,22; $p=0,02$) у пациентов, принимавших глюкокортикоиды (ГК) в дозе 7,5 мг в пересчете на преднизолон, по сравнению с теми, кто их не получал [53]. В ретроспективном анализе данных японского исследования отмечалось значительное снижение уровня HbA1c после 3 месяцев лечения любым из ингибиторов ФНО- α или тоцилизумабом (ТЦЗ; $p<0,001$ для обоих видов лечения) у пациентов с РА, в том числе в подгруппе больных с СД. В этом анализе терапия ТЦЗ ассоциировалась с более выраженным снижением уровня HbA1c, чем использование ингибиторов ФНО- α (ОШ=5,59; 95% ДИ: 2,56–12,2; $p<0,001$) [54].

Высокий уровень СРБ связан с повышенным риском развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов с РА. Уровень СРБ у больных с ХОБЛ выше, чем у пациентов без патологии легких. В ряде работ было показано, что уровень СРБ более 3 мг/л ассоциируется с худшим прогнозом заболевания и риском смерти [55–57]. Связь повышенного уровня СРБ с риском развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) у пациентов с РА требует уточнения; в настоящий момент отсутствуют убедительные данные, позволяющие рассматривать СРБ как фактор риска развития ИЗЛ у пациентов с РА, в отличие от курения, мужского пола, пожилого возраста и серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду [58].

Повышенные уровни СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 в ряде работ ассоциировались с высоким риском развития депрессии у пациентов с РА, однако уточнить взаимосвязь между ее симптомами и воспалительными маркерами затруднительно, учитывая существенный вклад боли и активности заболевания в состояние пациента [59–61].

Таким образом, СРБ является недорогим, легкодоступным иммунорегуляторным маркером системного воспаления при ИВРЗ, играющим непосредственную роль в рентгенологическом прогрессировании и развитии коморбидной патологии у пациентов с РА. Однако СРБ не имеет значения для оценки риска развития РА; отсутствует также конкретный пороговый уровень СРБ, позволяющий прогнозировать риск развития сопутствующих заболеваний.

Еще одним маркером воспаления, мониторинг которого имеет большое значение при ИВРЗ, является сывороточный амилоидный белок-А. У здоровых людей концентрация САА в крови составляет менее 3 мг/л; во время воспалительной реакции его содержание повышается более

чем в 1000 раз в течение 24 часов и затем быстро снижается [62]. Учитывая определенные методические сложности оценки уровня САА, его содержание редко изучается в рутинной клинической практике. Однако в ряде ситуаций САА может быть более информативным маркером, чем СРБ или СОЭ. Концентрация САА может быть повышена при нормальных цифрах СРБ и СОЭ и указывать на наличие субклинического воспаления, а также ассоциироваться с риском развития амилоидоза и сердечно-сосудистых заболеваний [62, 63].

Транскрипция САА может активироваться несколькими цитокинами – ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6: стимуляция только ИЛ-6 приводит к слабой экспрессии; изолированное воздействие ФНО- α или ИЛ-1 β почти не вызывает экспрессии САА; максимальная продукция отмечается при совместном воздействии ИЛ-6 и ФНО- α или ИЛ-1 β , что необходимо учитывать при планировании схемы терапии [64]. Так, совместное применение ингибиторов янус-киназ и рецепторов ИЛ-6 приводит к почти полному подавлению синтеза САА; применение только антагонистов ИЛ-1 или ФНО- α обеспечивает лишь частичное подавление продукции САА [65, 66].

Роль САА в патогенезе ИВРЗ наиболее подробно изучена на модели РА. САА продуцируется не только гепатоцитами, но и локально в клетках синовиоцитов, усиливая миграцию лейкоцитов, воспалительную инфильтрацию и ангиогенез [67, 68]. Он обладает цитокиноподобными свойствами, стимулирует синтез ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. САА усиливает синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) хондроцитами и синовиальными фибробластами [69, 70], что приводит к разрушению костной и хрящевой ткани. Кроме того, САА индуцирует продукцию синовиоцитами пентраксина 3, что способствует дополнительному усилению воспалительной реакции [71]. В патогенезе ряда ИВРЗ важное значение имеют Th17 Т-лимфоциты. Th17-клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор ИЛ-23, который необходим для выживания данной клеточной субпопуляции, а также хемокиновый рецептор 6 (CCR6, C-C chemokine receptor type 6), активирующийся хемокиновым лигандом 20 (CLC20, chemokine (C-C motif) ligand 20) [72]. CLC20 действует как хемоаттрактант и стимулирует продукцию ИЛ-17. САА является мощным индуктором ИЛ-23 и CCL20 в синовиальной оболочке и, следовательно, индуцирует поляризацию CD4⁺ Т-клеток в Th17 и стимулирует продукцию ИЛ-17 [66, 73]. Недавние исследования [74–76] показали, что САА стимулирует синтез про-ИЛ-1 β и активацию NOD-подобных рецепторов (NLRP3, NOD-like receptor family pyrin domain containing 3) с последующей активацией каспазы 1, которая обеспечивает конверсию про-ИЛ-1 β в его активную форму ИЛ-1 β . В периферическом кровотоке САА связывается с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), замещая аполипопротеин А1, что приводит к структурной перестройке молекул ЛПВП с последующей их функциональной недостаточностью. Такие молекулы ЛПВП называют провоспалительными, они характеризуются сниженной способностью к обратному транспорту холестерина, усиливают окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и в меньшей степени ингибируют продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1) в гладкомышечные клетки сосудов, что ассоциируется с их повышенным атерогенным потенциалом [77, 78]. В фазу активного воспаления САА может замещать

до 87% аполипопротеина А1 в составе ЛПВП. Влияя на эндотелиальные клетки, САА стимулирует продукцию ФНО- α , эндотелиальных факторов роста, экспрессию молекул адгезии, снижает выработку клетками оксида азота, что способствует образованию атеросклеротической бляшки [79, 80]. Таким образом, у пациентов с ИВРЗ представляется целесообразным определять соотношение САА/ЛПВП для оценки проатерогенных эффектов.

Длительно сохраняющийся повышенный уровень САА может привести к развитию АА-амилоидоза. В 1974 г. был идентифицирован амилоидный белок А, являющийся протеолитическим производным САА. Процессинг САА в лизосомах макрофагов приводит к накоплению новообразованных амилоидных фибрилл АА и развитию АА-амилоидоза [81, 82].

Уровень САА у пациентов с РА значительно повышен по сравнению со здоровыми донорами и больными остеоартритом, статистически значимо коррелирует с активностью заболевания и рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений в суставах [83]. САА является более чувствительным маркером активности заболевания при РА, чем СРБ или СОЭ [84–87], имеет большое значение для выявления субклинического воспаления у пациентов с нормальными цифрами других острофазовых показателей [88–90] и может использоваться для прогнозирования ремиссии заболевания в течение 12 месяцев [91].

Оценка уровня САА может иметь прогностическое значение. Была продемонстрирована связь между исходно более высоким уровнем САА (более 3 мкг/мл) и отсутствием ремиссии на фоне терапии БПВП [92]. САА может рассматриваться в качестве чувствительного маркера ответа на терапию ингибиторами янус-киназ. При нормализации уровня САА на фоне лечения ответ на терапию тофацитинибом был статистически значимо лучше, чем в группе пациентов с постоянно высоким уровнем САА [93]. Уровень САА статистически значимо коррелирует с клиническим улучшением на фоне терапии голимумабом, адалимумабом (АДА), инфликсимабом (ИНФ) и сарилумабом [94–97].

Таким образом, мониторинг уровня САА может быть полезен для более объективной оценки активности заболевания, выявления субклинического воспаления, оценки риска развития амилоидоза и сердечно-сосудистых осложнений.

Еще одним важным лабораторным показателем, который в настоящее время рассматривается в контексте системного воспаления, является ФР. Это кристаллизующийся белок диаметром примерно 10–12 нм, на 54,5% состоящий из белка, на 12,1% — из нуклеиновой кислоты и на 35% — из оксида-гидроксида железа. Молекула ФР имеет сферическую форму, состоит из оболочки и полого центра, внутри которого хранится железо; имеет две субъединицы (L и H), экспрессия которых варьирует в зависимости от типа ткани и физиологического состояния клеток [98, 99]. Ранее ФР рассматривался как суррогатный маркер запасов железа в организме: низкий уровень ФР указывает на снижение уровня железа, тогда как его высокие уровни говорят о нормальном или повышенном содержании железа [100, 101]. Позже, к семидесятым годам, стало понятно, что уровень ФР повышается при острых инфекционных заболеваниях [102]. ФР рассматривался как маркер, позволяющий дифференцировать железodefицитную анемию

и анемию хронических заболеваний, так как при последней уровень ФР выше за счет воспаления [103]. Затем было установлено, что ФР не только повышается при остром или хроническом воспалении, связанном с инфекцией, но также играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [104–106]. В настоящее время повышение уровня ФР рассматривается как проявление «гиперферритинемического синдрома», выявляемого при ряде тяжелых, жизнеугрожающих заболеваний — болезни Стилла взрослых (БСВ), синдроме активации макрофагов, катастрофическом антифосфолипидном синдроме и септическом шоке.

Сывороточный ФР представлен преимущественно L-ФР, который высвобождается из печени в ответ на повышение уровня железа в сыворотке [107, 108]. Несколько экспериментальных работ, проведенных на печени крыс, показали, что секреция ФР может стимулироваться провоспалительными цитокинами — ИЛ-6 и ФНО- α [109]. Основная роль ФР — это участие в обмене железа, однако он также вовлечен в различные физиологические и патологические процессы. Учитывая токсичность железа для организма, основная роль ФР заключается в уравнивании его концентрации при избытке или дефиците [110]. Избыточное накопление ФР в тканях приводит к развитию таких заболеваний, как СД, гогононадизм, гиперпигментация и патология печени [110–112]. Недавние работы показали важную роль накопления железа в развитии онкологических заболеваний, старении, прогрессировании хронических нейродегенеративных состояний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [113]. ФР присутствует в клеточных органеллах, таких как ядро, митохондрии и лизосомы, где он выполняет различные функции. Митохондриальный ФР защищает клетку от активных форм кислорода и влияет на ферроптоз (запрограммированная гибель клеток, связанная с железом) [114]. Кроме того, было показано, что ядерный ФР эффективно защищает ДНК от вызванного железом окислительного повреждения [115].

Повышенный уровень ФР отмечается при различных ИВРЗ. В крупном когортном исследовании D. Üsküdar Cansu и соавт. [116] был проанализирован уровень ФР в 11 498 образцах, собранных за 10 лет. Гиперферритинемия была выявлена в 4,7% тестов. Наиболее частой причиной повышения уровня ФР являлись: ИВРЗ (59,1%), инфекционные заболевания (27,3%), перегрузка железом, солидные злокачественные новообразования, гематологические злокачественные новообразования. Среди ИВРЗ наиболее часто повышенный уровень ФР отмечается при БСВ — в 29,4% случаев, РА — в 25,6%, системных васкулитах — в 12,6%. Уровень ФР значительно повышен не только в сыворотке, но и в синовиальной жидкости больных РА [117]. Для пациентов с системной красной волчанкой не характерно повышение острофазовых показателей, однако при развитии волчаночного нефрита в отсутствие признаков воспаления в моче пациентов был выявлен повышенный уровень ФР [117]; сывороточный уровень ФР также коррелировал с активностью заболевания [118]. Важное значение имеет оценка уровня ФР при БСВ: в ряде работ продемонстрировано статистически значимое повышение содержания ФР (от 1000 до 250 000 нг/мл), причем уровень выше 1000 нг/мл было предложено использовать как диагностический критерий заболевания [119–121]. Уровень ФР позитивно коррелирует с активностью заболевания, является предиктором смерти и развития синдрома активации макрофагов [122].

Таблица 1. Клиническое значение маркеров воспаления

Маркеры	Характеристики	Основное значение
СРБ	Важная роль в развитии воспалительной реакции и защите организма от инфекции. Идентифицированы две изоформы – пентамерный СРБ (рСРБ), действующий как иммунорегулятор [17], и мономерный СРБ, представляющий собой провоспалительную изоформу.	Маркер активности заболевания; включен в индексы активности, ассоциируется с быстрым рентгенологическим прогрессированием [21, 22]; не всегда коррелирует с воспалительной активностью [23]. Ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [24–32]; является важным фактором прогрессирования атеросклероза и развития тромботических нарушений [33]. Ассоциируется с большей распространенностью метаболического синдрома [42, 43], выраженностью абдоминального ожирения [44], инсулинорезистентностью [45], повышением уровня липидов [46]. Повышенные уровни СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 ассоциируются с высоким риском развития депрессии у пациентов с РА [60–62].
САА	Маркер воспаления, продуцируется гепатоцитами и локально в клетках синови; усиливает миграцию лейкоцитов, воспалительную инфильтрацию и ангиогенез [68, 69]; стимулирует синтез ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, ММП [70, 71]; является мощным индуктором ИЛ-23 и CCL20 [67, 74].	Коррелирует с активностью РА и рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений в суставах [83]; является более чувствительным маркером активности заболевания, чем СРБ или СОЭ [84–87]; важен для выявления субклинического воспаления [88–90] прогнозирования ремиссии заболевания [91]. Чувствительный маркер ответа на терапию БПВП [92], ингибиторами янус-киназ. [93]; статистически значимо коррелирует с клиническим улучшением на фоне терапии АДА, ИНФ и сарилумабом [94–97]. Ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [78]. Длительно сохраняющийся повышенный уровень САА может привести к развитию АА-амилоидоза [81, 82].
Ферритин	Ранее рассматривался как суррогатный маркер запасов железа в организме, затем – как маркер воспаления; в настоящее время – в контексте гиперферритинемического синдрома.	Концентрация повышается при ревматических заболеваниях (59,1%), инфекционных заболеваниях (27,3%), перегрузке железом, солидных и гематологических злокачественных новообразованиях [116]. Выявляется в моче при развитии волчаночного нефрита [117], позитивно коррелирует с активностью системной красной волчанки [118]. Позитивно коррелирует с активностью БСВ, является предиктором смерти и риска развития синдрома активации макрофагов [121, 122].

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; рСРБ – пентамерный СРБ; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; РА – ревматоидный артрит; ММП – металлопротеиназа; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; АДА – адалимумаб; ИНФ – инфликсимаб; САА – сывороточный амилоидный белок А; БСВ – болезнь Стилла взрослых

Клиническое значение маркеров воспаления суммировано в таблице 1.

Таким образом, ФР является полезным дополнительным лабораторным биомаркером воспаления, имеющим важное значение для диагностики ряда ИВРЗ, в первую очередь БСВ, оценки прогноза ИВРЗ и риска развития сопутствующей патологии.

В заключение необходимо сказать, что мониторинг уровня острофазовых показателей является простым, доступным методом оценки активности болезни, прогноза и исходов хронического воспалительного процесса. Изучение маркеров воспаления позволяет прогнозировать эффективность проводимой терапии и риск развития коморбидной патологии.

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

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

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил 4): 19–27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl 4):19–27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: клинические рекомендации. М.:ЗАО БиоХимМак;2006. Nasonov EL, Alexandrova EN. Modern standards of laboratory diagnostics of rheumatic diseases: Clinical recommendations. Moscow: ZAO BioKhimMak;2006 (In Russ.).
- Wiik AS, Gordon TP, Kavanaugh AF, Lahita RG, Reeves W, van Venrooij WJ, et al.; IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: The role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis Rheum.* 2004;51(2): 291–298. doi: 10.1002/art.20229
- Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1709–1720. doi: 10.1002/art.20344

6. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2048-2065. doi: 10.1002/art.20345
7. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: The practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(9):512-520. doi: 10.1038/ncprheum0572
8. 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.)].
9. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56:131-142. doi: 10.1007/s12026-013-8384-0
10. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein. *Immunol Res.* — 2004;30(3):261-77. doi: 10.1385/IR:30:3:261
11. Newling M, Sritharan L, van der Ham AJ, Hoepel W, Fiechter RH, de Boer L, et al. C-reactive protein promotes inflammation through FcγR-induced glycolytic reprogramming of human macrophages. *J Immunol.* 2019;203(1):225-235. doi: 10.4049/jimmunol.1900172
12. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of FcγmαR by innate pentraxins. *Nature.* 2008;456(7224):989-992. doi: 10.1038/nature07468
13. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1989;242(2):237-239. doi: 10.1016/0014-5793(89)80476-4
14. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: Inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2:1-5. doi: 10.5301/jsrd.5000265
15. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754
16. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, Stark GB, Peter K, Eisenhardt SU. Targeting C-reactive protein in inflammatory disease by preventing conformational changes. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:372432. doi: 10.1155/2015/372432
17. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, et al. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: Evidence for a direct biological role of C-reactive protein and its conformational changes. *Front Immunol.* 2018;9:1351. doi: 10.3389/fimmu.2018.01351
18. Cho IJ, Choi KH, Oh CH, Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, et al. Effects of C-reactive protein on bone cells. *Life Sci.* 2016;145:1-8. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.021
19. Jia ZK, Li HY, Liang YL, Potempa LA, Ji SR, Wu Y. Monomeric C-reactive protein binds and neutralizes receptor activator of NF-κB ligand-induced osteoclast differentiation. *Front Immunol.* 2018;9:234. doi: 10.3389/fimmu.2018.00234
20. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом: методическое пособие для врачей. М.;2001. [Nasonov EL, Chichasova NV, Imamedinova GR. *Methods for assessing joint injury, disease activity and functional status of patients with rheumatoid arthritis: Methodical guidelines for physicians.* Moscow; 2001 (In Russ.)].
21. Ally MM, Hodkinson B, Meyer PW, Musenge E, Tikly M, Anderson R. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:183653. doi: 10.1155/2013/183653
22. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N, et al. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: Pooled analyses from several databases. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(8):1842-1852. doi: 10.1093/rheumatology/kez542
23. Авдеева АС, Панасюк ЕЮ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):20-24. [Avdeyeva AS, Panasyuk EYu, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab therapy, by using DAS 28, SDAI, CDAI indices and new 2011 EULAR/ACR remission criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012; 50(2):20-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1268
24. Agca R, Hopman LHGA, Laan KJC, van Halm VP, Peters MJL, Smulders YM, et al. Cardiovascular event risk in rheumatoid arthritis compared with type 2 diabetes: A 15-year longitudinal study. *J Rheumatol.* 2020;47(3):316-324. doi: 10.3899/jrheum.180726
25. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
26. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326-332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
27. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Rahman A, Smeeth L, et al. Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: A population record-linkage cohort study in England. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151245. doi: 10.1371/journal.pone.0151245
28. Cooksey R, Brophy S, Kennedy J, Gutierrez FF, Pickles T, Davies R, et al. Cardiovascular risk factors predicting cardiac events are different in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):367-373. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.005
29. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
30. Aday AW, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: A shifting paradigm for atherosclerotic disease. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:16. doi: 10.3389/fcvm.2019.00016
31. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: A systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:483-495. doi: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009
32. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367:1310-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1107477
33. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* — 2009;55(2):229-238. doi: 10.1373/clinchem.2008.108886
34. Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J, Carvajal A, Juan-Babot JO, Iborra E, et al. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques. *Stroke.* 2006;37(5):1200-1204. doi: 10.1161/01.STR.0000217386.37107.be
35. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430
36. Molins B, Peña E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2239-2246. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.174359
37. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, et al. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: Its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol.* 2005;167(4):1139-1148. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61202-3
38. Habersberger J, Strang F, Scheichl A, Htun N, Bassler N, Merivirta RM, et al. Circulating microparticles generate and transport monomeric C-reactive protein in patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2012;96(1):64-72. doi: 10.1093/cvr/cvs237

39. Melnikov I, Kozlov S, Saburova O, Zubkova E, Guseva O, Domogatsky S, et al. CRP is transported by monocytes and monocyte-derived exosomes in the blood of patients with coronary artery disease. *Biomedicines*. 2020;8(10):435. doi: 10.3390/biomedicines8100435
40. Zha Z, Cheng Y, Cao L, Qian Y, Liu X, Guo Y, et al. Monomeric CRP aggravates myocardial injury after myocardial infarction by polarizing the macrophage to pro-inflammatory phenotype through JNK signaling pathway. *J Inflamm Res*. 2021;14:7053-7064. doi: 10.2147/JIR.S316816
41. Jakuszko K, Krajewska M, Kościelska-Kasprzak K, Myszkka M, Sebastian A, Gniewek K, et al. Antibodies against monomeric C-reactive protein – A promising biomarker of lupus nephritis? *Clin Biochem*. 2017;50(13-14):756-762. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.010
42. Crowson CL, Myasoedova E, Davis JM 3rd, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2011;38(1):29-35. doi: 10.3899/jrheum.100346
43. Pandey PK, Swami A, Biswas TK, Thakuria R. Prevalence of metabolic syndrome in treatment naïve rheumatoid arthritis and correlation with disease parameters. *Arch Rheumatol*. 2016;32:46-52. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.5949
44. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3173-3182. doi: 10.1002/art.27629
45. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-2112. doi: 10.1002/art.23600
46. Attar SM. Hyperlipidemia in rheumatoid arthritis patients in Saudi Arabia. Correlation with C-reactive protein levels and disease activity. *Saudi Med J*. 2015;36:685-691. doi: 10.15537/smj.2015.6.10557
47. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):e001588. doi: 10.1161/JAHA.114.001588
48. Gan L, He Y, Liu L, Ou Q, Lin J. Association of serum lipids with autoantibodies and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients. *Clin Chim Acta*. 2018;486:282-290. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.028
49. Ursini F, Russo E, D'Angelo S, Arturi F, Hribal ML, D'Antona L, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes in rheumatoid arthritis: An OGTT study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2552. doi: 10.1097/MD.0000000000002552
50. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Ciccia F, Liakouli V, Carubbi F, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis: Results from a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7896. doi: 10.1097/MD.0000000000007896
51. Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, Michaud K. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):848-854. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209954
52. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305(24):2525-2531. doi: 10.1001/jama.2011.878
53. Lillegraven S, Greenberg JD, Reed GW, Saunders K, Curtis JR, Harrold L, et al. Immunosuppressive treatment and the risk of diabetes in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210459. doi: 10.1371/journal.pone.0210459
54. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, Kimoto Y, 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
55. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Gasana J. Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD. *Clin Respir J*. 2018;12:1891-1899. doi: 10.1111/crj.12752
56. Kang HK, Kim K, Lee H, Jeong BH, Koh WJ, Park HY. COPD assessment test score and serum C-reactive protein levels in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3137-3143. doi: 10.2147/COPD.S118153
57. Silva DR, Gazzana MB, Knorst MM. C-reactive protein levels in stable COPD patients: A case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1719-1725. doi: 10.2147/COPD.S87015
58. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1403-1412. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC
59. Low CA, Cunningham AL, Kao AH, Krishnaswami S, Kuller LH, Wasko MC. Association between C-reactive protein and depressive symptoms in women with rheumatoid arthritis. *Biol Psychol*. 2009;81(2):131-134. doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.02.003
60. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1018-1024. doi: 10.1002/art.24647
61. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Influence of biological therapeutics, cytokines, and disease activity on depression in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2018;2018:5954897. doi: 10.1155/2018/5954897
62. Takata S, Wada H, Tamura M, Koide T, Higaki M, Mikura SI, et al. Kinetics of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A protein (SAA) in patients with community-acquired pneumonia (CAP), as presented with biologic half-life times. *Biomarkers*. 2011;16(6):530-535. doi: 10.3109/1354750X.2011.607189
63. Targonska-Stepniak B, Majdan M. Serum amyloid A as a marker of persistent inflammation and an indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:793628. doi: 10.1155/2014/793628
64. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314(2):363-369. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.096
65. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):137-143. doi: 10.3109/14397595.2013.854048
66. Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, et al. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2309-2317. doi: 10.3899/jrheum.101362
67. Connolly M, Marrelli A, Blades M, McCormick J, Maderna P, Godson C, et al. Acute serum amyloid A induces migration, angiogenesis, and inflammation in synovial cells *in vitro* and in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol*. 2010;184(11):6427-6437. doi: 10.4049/jimmunol.0902941
68. Connolly M, Veale DJ, Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1296-1303. doi: 10.1136/ard.2010.142240
69. Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, Robeva A, Dawson J, Wenner P, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. *J Immunol*. 2001;166(4):2801-2807. doi: 10.4049/jimmunol.166.4.2801
70. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl

- peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1788-1799. doi: 10.1002/art.20301
71. Satomura K, Torigoshi T, Koga T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes. *Mod Rheumatol.* 2013;23(1):28-35. doi: 10.1007/s10165-012-0630-0
 72. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med.* 2007;204(12):2803-2812. doi: 10.1084/jem.20071397
 73. Lucherini OM, Lopalco G, Cantarini L, Emmi G, Lopalco A, Venerito V, et al. Critical regulation of Th17 cell differentiation by serum amyloid-A signalling in Behcet's disease. *Immunol Lett.* 2018;201:38-44. doi: 10.1016/j.imlet.2018.10.013
 74. Migita K, Koga T, Satomura K, Izumi M, Torigoshi T, Maeda Y, et al. Serum amyloid A triggers the monosodium urate-mediated mature interleukin-1 β production from human synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R119. doi: 10.1186/ar3849
 75. Migita K, Izumi Y, Fujikawa K, Agematsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, et al. Dysregulated mature IL-1 β production in familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):660-665. doi: 10.1093/rheumatology/keu359
 76. Niemi K, Teirilä L, Lappalainen J, Rajamäki K, Baumann MH, Öömi K, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B-sensitive pathway. *J Immunol.* 2011;186(11):6119-6128. doi: 10.4049/jimmunol.1002843
 77. Tölle M, Huang T, Schuchardt M, Jankowski V, Prüfer N, Jankowski J, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory capacity by accumulation of pro-inflammatory-serum amyloid A. *Cardiovasc Res.* 2012;94(1):154-162. doi: 10.1093/cvr/cvs089
 78. Artl A, Marsche G, Lestavel S, Sattler W, Malle E. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(3):763-772. doi: 10.1161/01.atv.20.3.763
 79. Zhao Y, Zhou S, Heng CK. Impact of serum amyloid A on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor expression and activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(7):1645-1650. doi: 10.1161/ATVBAHA.106.137455
 80. Wang X, Chai H, Wang Z, Lin PH, Yao Q, Chen C. Serum amyloid A induces endothelial dysfunction in porcine coronary arteries and human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(6):H2399-P2408. doi: 10.1152/ajp-heart.00238.2008
 81. Migita K, Yamasaki S, Shibatomi K, Ida H, Kita M, Kawakami A, et al. Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(3):408-411. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01472.x
 82. Magy N, Benson MD, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B. Cellular events associated with the initial phase of AA amyloidogenesis: Insights from a human monocyte model. *Amyloid.* 2007;14(1):51-63. doi: 10.1080/13506120601116575
 83. Connolly M, Mullan RH, McCormick J, Matthews C, Sullivan O, Kennedy A, et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor α and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1035-1045. doi: 10.1002/art.33455
 84. Shen C, Sun XG, Liu N, Mu Y, Hong CC, Wei W, et al. Increased serum amyloid A and its association with autoantibodies, acute phase reactants and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep.* 2015;11(2):1528-1534. doi: 10.3892/mmr.2014.2804
 85. Chambers RE, MacFarlane DG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid-A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(6):665-667. doi: 10.1136/ard.42.6.665
 86. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead AS, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):58-63.
 87. Yoo J, Lee SK, Lim M, Sheen D, Choi EH, Kim SA. Exosomal amyloid A and lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1 proteins are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):119. doi: 10.1186/s13075-017-1334-9
 88. Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, Levesque MC, Bridges SL Jr, Moreland LW. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):108. doi: 10.1186/s13075-016-1009-y
 89. Wild N, Karl J, Grunert VP, Schmitt RI, Garczarek U, Krause F, et al. Diagnosis of rheumatoid arthritis: Multivariate analysis of biomarkers. *Biomarkers.* 2008;13(1):88-105. doi: 10.1080/13547500701669410
 90. Targońska-Stępnik B, Dryglewska M, Majdan M. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacol Rep.* 2010;62(4):719-725. doi: 10.1016/s1734-1140(10)70329-7
 91. Ma MHY, Defranoux N, Li W, Sasso EH, Ibrahim F, Scott DL, et al. A multi-biomarker disease activity score can predict sustained remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):158. doi: 10.1186/s13075-020-02240-w
 92. Boeters DM, Burgers LE, Sasso EH, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. ACPA-negative RA consists of subgroups: Patients with high likelihood of achieving sustained DMARD-free remission can be identified by serological markers at disease presentation. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):121. doi: 10.1186/s13075-019-1902-2
 93. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Izumi M, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(2):208-214. doi: 10.1111/cei.12234
 94. Doyle MK, Rahman MU, Frederick B, Birbara CA, de Vries D, Toedter G, et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1214-1219. doi: 10.1093/rheumatology/kes381
 95. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *J Periodontol.* 2014;85(11):1480-1488. doi: 10.1902/jop.2014.140194
 96. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):178. doi: 10.1186/ar3503
 97. Gabay C, Burmester GR, Strand V, Mshid J, Zilberstein M, Kimura T, et al. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):70. doi: 10.1186/s13075-020-02163-6
 98. Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Ferritin: An inflammatory player keeping iron at the core of pathogen-host interactions. *Microorganisms.* 2020;8(4):589. doi: 10.3390/microorganisms8040589
 99. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: Molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1275:161-203. doi: 10.1016/0005-2728(96)00022-9
 100. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – From iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022;126:102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778
 101. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J.* 1972;4(5834):206-208. doi: 10.1136/bmj.4.5834.206

102. Birgegård G, Hällgren R, Killander A, Strömberg A, Venge P, Wide L. Serum ferritin during infection. A longitudinal study. *Scand J Haematol.* 1978;21(4):333-340. doi: 10.1111/j.1600-0609.1978.tb00374.x
103. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133:40-50. doi: 10.1056/NEJMra1804281
104. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: The role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;30:84-89. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003
105. Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Eppure Sì Muove: Ferritin is essential in modulating inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(2):149-150. doi: 10.1111/cei.13069
106. Cragg SJ, Wagstaff M, Worwood M. Detection of a glycosylated subunit in human serum ferritin. *Biochem J.* 1981;199:565-571. doi: 10.1042/bj1990565
107. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood.* 1997;90(12):4979-4986.
108. Fahmy M, Young P. Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: Changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA. *Biochem J.* 1993; 296(Pt 1):175-181. doi: 10.1042/bj2960175
109. Kotze MJ, van Velden DP, van Rensburg SJ, Erasmus R. Pathogenic mechanisms underlying iron deficiency and iron overload: New insights for clinical application. *EJIFCC.* 2009;20(2):108-123.
110. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metabol.* 2013;17(3):329-341. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.007
111. El Osta R, Grandpre N, Monnin N, Hubert J, Koscinski I. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic Clin Androl.* 2017;27:13. doi: 10.1186/s12610-017-0057-8
112. Chacon AH, Morrison B, Hu S. Acquired hemochromatosis with pronounced pigment deposition of the upper eyelids. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:44-46.
113. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001
114. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics.* 2021;13(5):mfab021. doi: 10.1093/mtomcs/mfab021
115. Thompson KJ, Fried MG, Ye Z, Boyer P, Connor JR. Regulation, mechanisms and proposed function of ferritin translocation to cell nuclei. *J Cell Sci.* 2002;115(Pt 10):2165-2177. doi: 10.1242/jcs.115.10.2165
116. Üsküdar Cansu D, Üsküdar Teke H, Cansu GB, Korkmaz C. Evaluation of hyperferritinemia causes in rheumatology practice: A retrospective, single-center experience. *Rheumatol Int.* 2021;41(9):1617-1624. doi: 10.1007/s00296-021-04935-y
117. Abe E, Arai M. Synovial fluid ferritin in traumatic hemarthrosis, rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Tohoku J Exp Med.* 1992;168(3):499-505. doi: 10.1620/tjem.168.499
118. Vanarsa K, Ye Y, Han J, Xie C, Mohan C, Wu T. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R182. doi: 10.1186/ar4012
119. Beyan E, Beyan C, Demirezer A, Ertuğrul E, Uzuner A. The relationship between serum ferritin levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(4):225-228. doi: 10.1080/03009740310003712
120. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: Just a useful innocent bystander? *Int J Inflamm.* 2012;2012:298405. doi: 10.1155/2012/298405
121. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-572. doi: 10.1136/ard.2005.042143
122. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, Pantano I, Caso F, Emmi G, et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326

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

Анакинра в терапии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция: опыт применения у 5 пациентов и обзор литературы

М.С. Елисеев¹, Е.В. Черёмушкина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Черёмушкина Елена Владимировна, buipvybho@gmail.com
Contacts: Elena Cheremushkina, buipvybho@gmail.com

Поступила 25.05.2022
Принята 01.11.2022

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) обусловлена их отложением в тканях, главным образом в суставном хряще, и часто проявляется развитием острого или хронического артрита. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, колхицином, метотрексатом и глюкокортикоидами у этих пациентов нередко бывает неэффективной. В таких случаях рассматривается возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов, прежде всего ингибиторов интерлейкина 1. В статье проанализирован опыт применения зарегистрированного в Российской Федерации в 2021 г. препарата анакинра, человеческого антагониста рецептора интерлейкина 1, у 5 пациентов с упорным течением артрита при БДПК. В статье также представлен анализ данных ключевых исследований по использованию препарата у пациентов с БДПК.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, анакинра

Для цитирования: Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Насонов ЕЛ. Анакинра в терапии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция: опыт применения у 5 пациентов и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):570–577.

THE USE OF ANAKINRA IN TREATMENT OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE: ANALYSIS OF OWN EXPERIENCE AND A LITERATURE REVIEW

Maxim S. Eliseev¹, Elena V. Cheremushkina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) is a disease caused by the deposition of calcium pyrophosphate crystals, mainly in the articular cartilage, and often manifests as severe acute or chronic arthritis. Therapy given in such cases with non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, methotrexate and glucocorticoids is often effective. In these cases, the possibility of prescribing biological drugs, primarily interleukin 1 (IL-1) inhibitors, is being considered. The article analyzes the experience of using Anakinra, an IL-1 receptor antagonist, registered in the Russian Federation in 2021, in 5 patients with persistent arthritis in CPPD. The article also presents an analysis of data from key studies on the use of the drug in patients with CPPD.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, Anakinra

For citation: Eliseev MS, Cheremushkina EV, Nasonov EL. The use of Anakinra in treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: Analysis of own experience and a literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):570–577 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-570-577

Введение

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) обусловлена их отложением в различных тканях, прежде всего в суставном хряще, с развитием иммунного воспаления, зачастую проявляющимся острым или хроническим артритом, клинические признаки которого отличаются вариабельностью и часто непредсказуемы [1].

Согласно классификационным критериям J.L. Hollander и соавт. [2], данный диагноз может быть верифицирован в случае наличия соответствующих клинических проявлений при обнаружении кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в синовиальной жидкости (СЖ) и/или при сочетании клинической симптоматики БДПК с выявлением рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК).

БДПК обычно встречается у лиц пожилого и особенно старческого возраста, однако

в последнее время все чаще публикуются работы, описывающие случаи более раннего дебюта заболевания, что может быть связано с совершенствованием методов выявления ХК [3–5].

В отличие от подагры, основой лечения которой является уратснижающая терапия, направленная на подавление формирования кристаллов урата натрия, патогенетическое лечение БДПК не разработано [6]. При этом заболевании проводится лишь симптоматическая терапия, которая направлена на подавление воспалительных изменений, связанных с отложением кристаллов ПФК [7]. Тактика лечения пациентов с БДПК в значительной степени основывается на накопленном опыте, а существующие рекомендации по терапии – на данных единичных клинических исследований, описании серий случаев и мнении экспертов [8], что соответствует низкому (III–V) уровню доказательности.

Наибольшую сложность для лечения представляют больные БДПК с частыми приступами острого артрита либо с хроническим артритом. В таких случаях обычно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, низкие дозы колхицина (КОЛХ), гидроксихлорохина (ГХ), метотрексата (МТ), а также ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1, в частности антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ра) анакинра [9]. Анакинра при БДПК может быть назначена по незарегистрированным показаниям («off-label»), в случае неэффективности других лекарственных средств или при наличии противопоказаний к ним. Несмотря на 20-летнюю историю применения препарата, в лечении БДПК анакинра применяется редко, поэтому любой опыт использования ее при данном заболевании представляет большой интерес.

В статье проанализированы результаты применения зарегистрированного в Российской Федерации (РФ) в 2021 г. препарата анакинра у 5 пациентов с БДПК.

Цель исследования – оценить эффективность короткого курса применения препарата анакинра при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция.

Материалы и методы

Внаблюдательное проспективное исследование включены 5 пациентов с верифицированным диагнозом БДПК [10], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и получавших анакинру в 2021–2022 гг. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Обследование пациентов включало антропометрию, определение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 44, индекса активности заболевания DAS44 (Disease Activity Score). Кроме того, выполнялся общий анализ крови и определялся уровень С-реактивного белка (СРБ).

Каждому пациенту была назначена анакинра в дозе 100 мг/сут. в течение недели. Одной пациентке было проведено два курса терапии с интервалом в 2 недели. При возникновении выраженной боли пациенты могли принимать НПВП. Повторные визиты назначались через 1, 2 и 8 недель после начала терапии анакинрой. На них фиксировалась динамика скорости оседания эритроцитов (СОЭ),

СРБ, боли по ВАШ, оценка по DAS44. Кроме того, проводилась оценка эффективности анакинры врачом и пациентом по шкале Likert: 0 – нет эффекта; 1 – недостаточный эффект; 2 – незначительный эффект; 3 – удовлетворительный эффект; 4 – хороший эффект; 5 – отличный эффект.

В качестве первичной конечной точки рассматривалось купирование артрита по завершении курса терапии анакинрой (через 7 дней), в качестве вторичной – отдаленная оценка эффективности препарата (через 1 и 7 недель после завершения курса терапии).

Результаты

Клиническая характеристика (табл. 1) и описание случаев назначения пациентам с БДПК анакинры представлены ниже.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 58 лет. С 48 лет отмечает острые приступы артрита коленных, затем плечевых, локтевых суставов, мелких суставов кистей. Получал НПВП, неоднократно выполнялись внутрисуставные инъекции ГК. С 2017 г. – хронический артрит, эффект от внутрисуставного введения ГК (бетаметазон) и НПВП (нимесулид, диклофенак, эторикокиб) отсутствовал. В 2021 г. верифицирован диагноз БДПК: по данным рентгенографии кистей выявлен феномен ХК в триангулярно-фиброзном хрящевом комплексе; ультразвуковое исследование (УЗИ) показало обызвествление сухожильно-связочного аппарата плечевых суставов, кальцинирование хрящевых губ тазобедренных суставов (ТБС); методом поляризационной микроскопии в СЖ обнаружены кристаллы ПФК. Был назначен КОЛХ 1 мг/сут в комбинации с НПВП (целекоксиб); в коленные суставы введен бетаметазон, однако боли и припухлость суставов сохранялись.

На момент назначения анакинры отмечался артрит коленных, лучезапястных, плечевых суставов, болезненность в ТБС при ротации (интенсивность боли по ВАШ – 70 мм). СОЭ составила 25 мм/ч, СРБ – 3,3 мг/л. Исходное значение индекса DAS44 – 3,323.

Положительная динамика в виде купирования артрита коленных, лучезапястных, плечевых суставов была отмечена к концу 1-й недели после начала терапии и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Интенсивность боли по ВАШ снизилась с 70 до 20 мм

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Пол	мужской	женский	женский	женский	женский
Возраст, лет	58	63	59	49	66
Рост, м	1,75	1,61	1,69	1,72	1,70
Вес, кг	70	70	72	79	117
Индекс массы тела, кг/м ²	22,9	27,0	25,2	26,7	40,5
Предшествующая терапия	НПВП, КОЛХ, ГК	НПВП, КОЛХ, ГК	НПВП, КОЛХ, ГК, МТ, ГХ	НПВП, КОЛХ, ГК, МТ, ГХ	НПВП, КОЛХ, ГК, МТ, ГХ
Фенотип БДПК	Хронический артрит с кристаллами ПФК	Острый артрит	Хронический артрит с кристаллами ПФК	Хронический артрит с кристаллами ПФК	Острый артрит

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; КОЛХ – колхицин; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; ГХ – гидроксихлорохин; БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; ПФК – пирофосфат кальция

и сохранялась на том же уровне через 8 недель после завершения курса. Также было отмечено снижение индекса DAS44 до 2,04 к концу курса терапии анакинрой, а через 8 недель от начала терапии DAS44 составлял 2,095. Эффект лечения по шкале Likert и врачом, и пациентом оценивался как отличный, что также свидетельствует о достижении цели терапии. Динамика клинических и лабораторных показателей воспалительной активности после назначения анакинры приведена в таблице 2.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 63 года. Дебют заболевания — с острым артритом левого коленного сустава в возрасте 49 лет. Терапия НПВП полного эффекта не обеспечила, в связи с чем неоднократно проводились внутрисуставные инъекции ГК. В 2013 г. на основании выявления кристаллов ПФК в СЖ и визуализации кальцифицированных менисков коленных суставов по данным рентгенографии верифицирован диагноз БДПК. Тогда же был назначен КОЛХ 1 мг/сут., при усилении болей принимала НПВП; через несколько недель боли перестали беспокоить, доза КОЛХ была снижена до 0,5 мг/сут., принимала препарат с целью профилактики приступов в течение 4 лет. Приступов артрита в течение этого времени не отмечала, боли в суставах беспокоить перестали, в связи с чем в 2017 г. самостоятельно отменила КОЛХ. Через 6 мес. после отмены КОЛХ произошло выраженное обострение с вовлечением коленных суставов. Возобновление приема КОЛХ по 1,0–1,5 мг/сут. в сочетании с НПВП (эторикоксиб) позволило уменьшить интенсивность боли в суставах, однако не реже 1 раза в 3–4 мес. возникали острые приступы артрита коленных суставов. С 2020 г. отмечался хронический артрит коленных суставов; помимо КОЛХ, вынуждена была постоянно принимать НПВП (ацеклофенак 200 мг/сут.), к терапии был добавлен ГХ в дозе 400 мг/сут., однако через год в связи с неэффективностью он был заменен на МТ, эскалация дозы которого до 20 мг/нед. также не дала ожидаемого эффекта. К концу 2021 г. присоединились боли в ТБС, а также в шейном отделе позвоночника. На момент осмотра в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой регистрировались резкая паравертебральная болезненность и ограничение ротации в шейном отделе позвоночника (вправо — до 55°, влево — до 50°), ограничение отведения и ротации в ТБС, боли в них при сгибании и отведении. Интенсивность боли по ВАШ составила 60 мм. УЗИ ТБС выявило наличие двустороннего пролиферативного коксита, а также признаки кальцификации хрящевых губ с двух сторон. Уровень СРБ составил 5,4 мг/л, СОЭ — 26 мм/ч. Оценка по DAS44 — 2,2. На протяжении исследования пациентка принимала цефекоксиб 200 мг/сут. и КОЛХ 0,5 мг/сут. При компьютерной томографии (КТ) определялись признаки ХК межпозвоночных дисков.

Уже после 2-й инъекции анакинры отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ до 25 мм. По завершении курса терапии анакинрой СОЭ и уровень СРБ находились в пределах референсных значений, явления артрита отсутствовали (табл. 2). На протяжении последующего наблюдения (в течение 8 недель) достигнутый эффект терапии сохранялся, приступов артрита не было. Через 8 недель больная оценивала эффект по шкале Likert как хороший, врач — как отличный.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка П., 59 лет. Дебют заболевания — с атакой артрита коленных суставов в возрасте 50 лет. В течение 2–3 лет не лечилась, отмечалось развитие воспалительных изменений лучезапястных и 2–4-го дистальных межфаланговых суставов (ДМФС). Диагноз БДПК установлен на основании выявления кристаллов ПФК в СЖ и данных рентгенографии кистей, свидетельствующих о наличии ХК фиброзно-хрящевых комплексов. Назначались НПВП, ГХ, КОЛХ, МТ, в том числе в комбинации; на фоне лечения была достигнута ремиссия, сохранявшаяся на протяжении 2 лет. С 2021 г. отмечает неоднократные обострения артрита мелких суставов кистей, который впоследствии приобрел хроническое течение; эффективность терапии указанными препаратами была недостаточной: при осмотре обнаружен артрит лучезапястных суставов, а также болезненность при пальпации 2–4-го ДМФС справа и слева; интенсивность боли по ВАШ — 45 мм. СОЭ составила 31 мм/ч, СРБ — 5,1 мг/л. Оценка по DAS44 — 3,474.

Назначение анакинры ожидаемого эффекта не дало: сохранялись артрит лучезапястных суставов и боль в ДМФС, однако выраженность последней по сравнению с исходным уровнем несколько снизилась (с 45 до 35 мм по завершении курса инъекций препарата; табл. 2). Эффективность по завершении курса терапии была оценена как врачом, так и пациенткой как незначительная, через 8 недель — как недостаточная (табл. 2).

Клиническое наблюдение 4

Пациентка С., 49 лет. С 1996 г. отмечался стойкий артрит коленных суставов. Терапия НПВП давала временный эффект, в связи с чем в коленные суставы неоднократно вводился бетаметазон, однако полностью купировать артрит не удавалось. Диагноз БДПК верифицирован в 2011 г.: выявлены кристаллы ПФК в СЖ, при УЗИ коленных суставов обнаружены признаки ХК менисков. Назначались НПВП, КОЛХ, МТ, ГХ, в том числе в различных комбинациях. При использовании ГХ в дозе 400 мг/сут. в сочетании с МТ в дозе 25 мг/нед. была достигнута ремиссия, сохранявшаяся в течение 2 лет, однако в январе 2021 г. рецидивировал артрит коленных суставов.

При осмотре в декабре 2021 г. боль по ВАШ — 65 мм, выраженная припухлость коленных суставов. СОЭ составила 31 мм/ч, СРБ — 4,8 мг/л. Оценка по DAS44 — 2,603.

Инъекции анакинры на протяжении 7 дней привели к полному купированию артрита, однако спустя 2 недели после завершения курса терапии развился рецидив артрита правого коленного сустава; со второго дня от начала приступа артрита пациентке был проведен повторный курс инъекций анакинры, также в дозе 100 мг/сут., на протяжении 7 дней. Ближайший эффект был также хорошим: интенсивность боли по ВАШ снизилась с 65 до 30 мм, уменьшилась деформация коленных суставов, экссудативные явления в суставах не выявлялись. Через 8 недель после 1-го курса лечения анакинрой было отмечено снижение сывороточного уровня СРБ до 3,0 мг/л и СОЭ до 18 мм/ч, интенсивность боли по ВАШ была ниже исходной — 40 мм, однако при осмотре вновь была отмечена припухлость коленных суставов (табл. 2). Эффективность по шкале Likert по оценке врача и пациентки на завершающем визите была признана удовлетворительной. На протяжении исследования и по его

окончании пациентка продолжала лечение цефексиксом в дозе 200 мг/сут. и МТ в дозе 20 мг/нед.

Клинический случай 5

Пациентка П., 66 лет. С 55 лет отмечались приступы боли в ТБС, коленных суставах и мелких суставах кистей. Терапия НПВП не обеспечивала ожидаемого эффекта. В 2018 г. при УЗИ коленных суставов выявлено уплотнение структуры заднего рога медиального мениска; при рентгенографии коленных суставов – признаки остеоартрита 3-й стадии по Келлгрэну. В СЖ обнаружены кристаллы ПФК цилиндрической формы с отрицательным двойным лучепреломлением в поляризованном свете. На основании полученных данных верифицирован диагноз БДПК. Проводилось лечение МТ в максимальной дозе 15 мг/нед., ГХ в дозе 400 мг/сут. с недостаточным эффектом. КОЛХ в дозе 1 мг/сут. был эффективен, но приводил к развитию диареи, вследствие чего отменен. В периоды обострений принимала ГК в максимальной дозе 8 мг/сут.

При осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выявлен выраженный артрит лезапястных и коленных суставов (боль 60 мм по ВАШ). СОЭ составила 34 мм/ч, СРБ – 6,8 мг/л. Выполнялись подкожные инъекции анакинры, по завершении курса терапии ее эффект расценивался как хороший: артрит был полностью купирован, интенсивность боли в суставах существенно уменьшилась. Однако уже спустя неделю развился артрит коленных суставов, а к моменту завершения наблюдения ЧБС и ЧПС, а также интенсивность боли по ВАШ соответствовали исходным значениям; СОЭ и уровень СРБ также оставались высокими (табл. 2). И если сразу по завершении курса терапии ее эффект как врачом, так и пациенткой был признан хорошим, то к концу наблюдения он отсутствовал.

Четверо пациентов (пациенты 1, 2, 4, 5) продемонстрировали значительное снижение индекса DAS44 к концу курса терапии анакинрой (табл. 2). Однако на момент завершения наблюдения достигнутые результаты были иными: у пациентов 1 и 2 достигнутый эффект сохранялся, тогда как у пациентов 4 и 5 значения индекса вернулись

практически к исходному уровню. У одного пациента (пациент 3) не было зафиксировано существенного изменения DAS44 по сравнению с исходным уровнем ни по окончании курса терапии анакинрой, ни к моменту завершения исследования.

Таким образом, после 7-дневной терапии анакинрой артрит был купирован у 4 из 5 пациентов. Однако уже через неделю у одного из них вновь был зафиксирован олигоартрит, но хоть повторный курс введения препарата, как и первый, привел к уменьшению активности воспаления, после прекращения терапии симптомы заболевания столь же быстро вернулись. Наконец, на момент завершения наблюдения (через 7 недель после окончания терапии анакинрой) достигнутый результат в полной мере сохранялся у пациентов 1 и 2; у пациента 4 вновь отмечался артрит, хотя интенсивность боли по ВАШ, уровни СРБ и СОЭ относительно исходных значений снизились.

Какие-либо нежелательные явления за период наблюдения зарегистрированы не были.

Обсуждение

Учитывая сходство механизмов развития артрита при подагре и БДПК [11], симптоматическая терапия этих заболеваний, направленная на купирование воспалительных изменений суставов, также не имеет существенных различий [8]. В лечении БДПК с успехом применяют те же препараты, что и при подагрическом артрите: НПВП, КОЛХ, ГК, ингибиторы ИЛ-1 [12]. Последние рекомендованы к использованию в случае неэффективности других противовоспалительных средств, а также при наличии противопоказаний для их назначения или нежелательных явлений вследствие их применения [13]. При этом данные о применении ингибиторов ИЛ-1 при БДПК весьма скудны, а в РФ до настоящего времени подобный опыт отсутствовал.

В процессе развития микрочастиц кристаллического воспаления, опосредованного кристаллами ПФК, они, как и кристаллы уратов, распознаются иммунной системой как ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs, damage-associated molecular patterns), которые

Таблица 2. Динамика показателей воспалительной активности и оценка эффективности терапии

Параметры	Пациент 1				Пациент 2				Пациент 3				Пациент 4				Пациент 5			
	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)
ЧБС	8	2	2	2	2	0	0	0	10	10	10	10	2	0	0	2	4	0	2	4
ЧПС	6	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	2	4	0	2	4
Боль по ВАШ, мм	70	20	20	20	60	25	25	25	45	35	30	35	65	30	30	40	60	30	45	60
СОЭ, мм/ч	25	20	–	19	26	15	–	13	31	30	–	28	31	16	–	18	34	30	–	31
СРБ, мг/л	3,3	–	–	–	5,4	2,3	–	1,5	5,1	–	–	4,8	4,8	–	–	3,0	6,8	5,2	–	6,6
DAS44	3,32	2,04	–	2,09	2,20	1,25	–	1,20	3,47	3,46	–	3,44	2,60	1,49	–	2,14	3,08	2,5	–	3,05
Эффективность по мнению пациента по шкале Likert	–	5	5	5	–	5	5	4	–	2	2	1	–	4	4	3	–	4	3	0
Эффективность по мнению врача по шкале Likert	–	5	5	5	–	5	5	5	–	2	2	1	–	4	4	3	–	4	3	0

Примечание: д. – день; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS44 – Disease Activity Score

способны активировать NLRP3-инфламмасому, мульти-белковый олигомерный комплекс, способствующий повышению содержания провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 [14]. Изменение его уровня прямо пропорционально динамике концентрации простагландина E2 и ИЛ-8, индуцирующих развитие воспаления, прогрессирование локальной резорбции кости и снижение остеогенеза [15]. Кроме того, поддержанию воспаления способствуют такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-6, а также хемокины CXCL-1 и CXCL-8, высвобождающиеся вследствие гиперсекреции ИЛ-1 [15]. Также было доказано, что ИЛ-1 играет роль в изменении свойств суставного хряща, повышая экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММП) 1 и ММП-13, и обуславливает деградацию хондроцитов за счет повышения активности коллагеназы 2-го типа. Он также способствует деградации агреканов, которая является критическим событием в процессе разрушения хряща [16–19]. В результате конечным эффектом ИЛ-1 является стимуляция местного и системного воспаления, индукция экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и привлечение хемокинов из стромальных клеток с повреждением хряща [20]. Процесс активации NLRP3-инфламмосомы является ключевым в развитии кристалл-ассоциированной воспалительной реакции. Он представляет собой патофизиологическую основу возникновения острого микрокристаллического артрита [21, 22] и позволяет обосновать применение противовоспалительных препаратов, включая ингибиторы ИЛ-1 [23].

Известно, что БДПК с наибольшей частотой встречается у лиц пожилого (как правило, старше 65 лет) и старческого возраста [24–26]. Этот факт важен, в том числе исходя из сложности подбора терапии БДПК пациентам преклонного возраста [8]. Считается, что ИЛ-1ра анакинра может быть наиболее приемлемым вариантом лечения острых артритов для пациентов, которым иная терапия противопоказана либо не дает желаемого эффекта, что в пожилом возрасте бывает довольно часто [27]. Однако характеристика артрита при БДПК в разных возрастных группах не различается [5], что согласуется с данными настоящего исследования (возраст наших пациентов, которым назначалась анакинра, варьировал от 49 до 66 лет).

Помимо анализа собственного опыта, нами был проведен короткий обзор литературы, посвященной применению анакины у пациентов с БДПК (см. табл. 1).

Первый в мире клинический случай использования анакинры при ХК у пациента 63 лет был представлен D. McGonagle и соавт. [28]. Больному с анамнезом острых приступов БДПК-ассоциированного артрита первых плюснефаланговых суставов, не купирующегося НПВП (индометацином) и ГК (преднизолоном), была назначена анакинра в дозе 100 мг/сут. подкожно, что привело к клиническому улучшению в течение 14 дней от начала терапии. В течение трех месяцев у пациента не было отмечено обострений артрита, что позволило отменить НПВП и ГК. На протяжении этого срока СОЭ и уровень СРБ оставались в пределах референсных значений. Важно отметить, что авторами не указана длительность применения анакинры.

Позже A. Moltó и соавт. [29] обобщили данные об использовании анакинры у 5 пациентов в возрасте от 44 до 85 лет с ассоциированным с БДПК олиго- или полиартритом в период с 2008 по 2011 г. Анакинру назначали при неэффективности традиционного лечения (НПВП, ГК, КОЛХ); диагноз острого артрита, индуцированного кристаллами ПФК,

основывался на выявлении их в СЖ из различных суставов. У 4 пациентов наблюдался впечатляющий и быстрый клинический ответ со средним сроком купирования артрита уже через 3 дня после начала введения препарата. У 1 пациента с тяжелым полиартритом, псевдоревматоидной формой заболевания, ответа на терапию не было.

S. Ottaviani и соавт. [30] в более позднем многоцентровом ретроспективном исследовании подтвердили, что применение анакинры является высокоэффективным способом лечения резистентного к терапии артрита при БДПК. В исследовании было включено 16 пациентов (средний возраст – $80,2 \pm 11,1$ года – то есть они были старше наших пациентов) с верифицированным диагнозом БДПК. Наличие кристаллов ПФК было подтверждено результатом анализа СЖ у 13 из 16 (81%) пациентов, ХК был обнаружен в 15 (94%) случаях. Все больные имели противопоказания для назначения и/или получали без эффекта традиционную терапию НПВП, КОЛХ и ГК. Средняя длительность обострения – $10,7 \pm 6,6$ дня, среднее количество инъекций анакинры – $15,5 \pm 42,9$ на пациента. У 14 (87,5%) больных артрит на фоне терапии анакинрой был купирован: в 10 и 4 случаях были зарегистрированы хороший (полное купирование) и частичный ответы соответственно. Рецидив возник у 6 (37,5%) пациентов (среднее время до рецидива – $3,4 \pm 4,9$ мес.); у 1 пациента развился острый бактериальный пневмонит. Незначительным недостатком данного исследования является отсутствие ранжирования пациентов в зависимости от характеристики артрита (возможно, из-за отсутствия данных о предшествующей длительности артрита у части пациентов), которое потенциально могло бы лучше прояснить возможные причины неэффективности препарата и последующих рецидивов артрита у части больных. С другой стороны, 12 пациентам была проведена ультразвуковая доплерография, которая показала уменьшение или полное исчезновение гиперваскуляризации относительно исходной в целевых суставах.

В нашем исследовании у обоих пациентов с острым артритом его симптомы были купированы. Однако если у одного из них достигнутый эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения, то у второго артрит довольно быстро рецидивировал. У двух из трех пациентов с хроническим артритом по завершении терапии анакинрой он был купирован; при этом у одного эффект был стойким, тогда как у другого симптомы артрита вновь появились уже через неделю, и проведенный повторный курс инъекций анакинры также обеспечил лишь кратковременное улучшение. Наконец, еще в одном случае введение препарата не дало сколько-нибудь существенного эффекта. Данный результат соответствует выводам других исследований. Так, систематический обзор литературы, посвященный анализу применения анакинры у 74 пациентов с БДПК, показал, что короткий курс терапии позволяет купировать острые приступы артрита (эффективен в 80,6% случаев), но при хроническом артрите вероятность ответа на терапию куда ниже (42,9%) [9]. Наиболее крупное исследование, показавшее высокую эффективность анакинры при лечении острого артрита, ассоциированного с отложением кристаллов (100 пациентов), свидетельствовало о хорошем ответе на терапию в 86% случаев, однако среди исследуемой когорты было лишь 7 пациентов с БДПК, тогда как основной пул составили больные подагрой [31]. Единственное на сегодняшний день маленькое рандомизированное контролируемое двойное слепое пилотное исследование,

включившее 15 пациентов, 8 из которых получали анакинру в дозе 100 мг/сут., а остальные – преднизолон в дозе 30 мг/сут. на протяжении 3 дней, показало схожую эффективность в отношении уменьшения интенсивности боли, оценки по мнению врача и пациента, а также уровня СРБ сыворотки через 7 дней после завершения терапии [32]. Оценка эффекта препаратов через 24 и 72 часа позволила предположить, что анакинру, по-видимому, отличает более быстрое начало действия.

Однако если возможности применения анакинры при остром приступе артрита вселяют оптимизм, то ее применение при хроническом артрите весьма ограничено и, как уже было показано, дает менее впечатляющие результаты. По данным М. Couderc и соавт. [33], длительное лечение анакинрой трех пациентов с БДПК (68-летней женщины и мужчин 49 и 68 лет) в двух случаях оказалось неэффективным (индекс DAS28 оставался высоким), в одном случае (у женщины) эффект был благоприятным – на протяжении года терапии обострений не было, а количество воспаленных суставов уменьшилось с 7 до 3. А.Р. Diamantopoulos и соавт. [34] назначили анакинру по поводу хронического синовита коленных суставов, резистентного к терапии ГК (внутриуставно и внутрь)

54-летней женщине с БДПК, имевшей противопоказания к приему КОЛХ. С одной стороны, артрит был купирован в течение недели, нормализовались лабораторные показатели, отражающие наличие воспаления, однако с другой, попытки отменить препарат на протяжении 8 месяцев терапии сразу приводили к обострению. Схожее течение артрита было отмечено нами у пациентки 4: быстрый эффект от введения анакинры и обострение артрита вскоре после прекращения терапии.

А. Aouba и соавт. [35] применяли анакинру в дозе 100 мг/сут. для лечения синдрома коронованного зуба, ассоциированного с БДПК. Терапию прекращали на 6-й день при отсутствии клинического улучшения и снижения уровня СРБ, который контролировали каждые 48–72 ч. Двое из трех пациентов достигли полной (клинической и лабораторной) ремиссии в указанный срок, тогда как у одного была зафиксирована нормализация уровня острофазовых показателей при сохранении болевого синдрома. Через 48 ч после отмены анакинры у данного пациента отмечалось обострение, которое купировано применением анакинры в прежней дозе на протяжении 3 суток, что позволило отменить препарат на 11-е сутки исследования. Описанный нами случай применения анакинры

Таблица 3. Исследования по применению анакинры у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Авторы	Тип исследования	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность	Безопасность
McGonagle D. и соавт. [28]	Клинический случай	1	100 мг/сут. в течение 1 года	Купирование симптомов в течение 3 мес., нормализация СОЭ, СРБ	О нежелательных реакциях не сообщается
Couderc M. и соавт. [33]	Клинический случай	3	1-й пациент: 100 мг/сут. + преднизолон + МТ в течение года 2-й, 3-й пациенты: 100 мг/сут. в течение 3 мес.	1-й пациент: сохранялся синовит 3 суставов (исходно – 7 суставов). 2-й, 3-й пациенты: нет ответа на терапию	О нежелательных реакциях не сообщается
Diamantopoulos A.P. и соавт. [34]	Клинический случай	1	100 мг/сут. в течение 8 мес.	Купирование симптомов и нормализация СОЭ и СРБ в течение недели	О нежелательных реакциях не сообщается
Moltó A. и соавт. [29]	Наблюдательное исследование	5	100 мг/сут. в течение 3 дней	4 пациента: отсутствие симптомов и нормализация СОЭ и СРБ. 1 пациент: отсутствие ответа на терапию	Местная кожная реакция в месте инъекции у 1 пациента
Ottaviani S. и соавт. [30]	Наблюдательное исследование	16	12 (75%) пациентов: 100 мг/сут. в течение 3 сут. 4 (25%) пациента: 100 мг/сут. до 12 мес.	Из 12 пациентов: у 67% – хороший; у 25% – частичный ответ; у 8% – отсутствие ответа на терапию	О нежелательных реакциях не сообщается
Liew J.W. и соавт. [31]	Наблюдательное исследование	100	100 мг/сут. в течение 1–4 сут.	73% эпизодов артрита купировано полностью/частично в течение 4 суток 57,3% эпизодов артрита купировано в течение суток 6% эпизодов купировано частично 5,2% эпизодов не купировано	О нежелательных реакциях не сообщается
Cipolletta E. и соавт. [9]	Систематический обзор	76	100 мг/сут. в течение 1–9 сут.	Улучшение у 80,6% пациентов с острым БДПК-ассоциированным артритом и у 42,9% с хроническим БДПК-ассоциированным артритом	Местная кожная реакция в месте инъекции, респираторные инфекции
Dumusc A. и соавт. [32]	Клиническое исследование	15	8 пациентов: анакинра 100 мг/сут. 7 пациентов: преднизолон 30 мг/сут.	Улучшение в течение 72 ч у 63% пациентов, получавших анакинру Улучшение в течение 72 ч у 57% пациентов, получавших преднизолон	О нежелательных реакциях не сообщается

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; МТ – метотрексат; БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция

у пациентки с хроническим артритом, в том числе сопровождающимся поражением шейного отдела позвоночника (пациентка 2), напротив, показал хорошую эффективность препарата и длительное безрецидивное течение заболевания после завершения курса лечения.

На основании полученных данных можно высказать предположение о том, что продолжительность терапии является основным фактором успеха применения анакинры в лечении хронического артрита при БДПК. Однако в настоящее время данное утверждение не имеет достаточной доказательной базы, и для его проверки необходимы дальнейшие исследования на большей выборке больных.

Сложность предсказания эффекта может быть обусловлена разными факторами. Среди них следует отметить вариабельность клинических проявлений самого артрита, различный провоспалительный потенциал разных изоформ кристаллов ПФК и связанные с ними особенности иммунного воспаления, количество кристаллов, а также активное участие в патогенезе БДПК не связанных с ИЛ-1 механизмов. Так, повышение при БДПК уровня ИЛ-6 и ФНО- α наряду с увеличением выработки других цитокинов приводит к формированию хронического воспалительного процесса, особенно в случаях длительной атаки артрита [36, 37]. Log-регрессия, проводившаяся в единственном подобном на сегодняшний день исследовании Н.М.А. Ahmed и соавт. [38], которые анализировали 55 случаев применения анакинры при микрокристаллических артритах (50 случаев подагры и 5 случаев БДПК), не выявила клинических факторов, независимо ассоциирующихся с ответом на анакинру.

Кроме того, следует отметить короткий период полувыведения анакинры (от 4 до 6 часов), что, вероятно, технически осложняет возможность применения длительного курса лечения данным препаратом при персистирующем микрокристаллическом воспалении [39].

Указанные факторы могут обуславливать низкую эффективность анакинры при хроническом артрите у больных БДПК, однако полученные данные, несомненно, дополняя имеющиеся, не могут быть основанием для решения вопроса о выборе тактики применения ингибиторов ИЛ-1 у таких пациентов.

Вывод

Для патогенетического обоснования возможности назначения анакинры при БДПК могут быть использованы результаты проведенных исследований, в том числе данные, представленные в настоящей работе, демонстрирующие хороший эффект применения коротких курсов лечения при наличии острого артрита, в том числе олиго- и полиартрита, резистентного к иной терапии.

Тем не менее, эффективность анакинры у разных пациентов с БДПК существенно варьирует и непредсказуема, особенно в случае хронического артрита, при котором целесообразно рассматривать необходимость длительного применения препарата.

Необходимо дальнейшее накопление опыта применения анакинры у пациентов с БДПК, в том числе в рамках рандомизированных контролируемых исследований.

Наше исследование имеет некоторые ограничения: малая выборка (5 пациентов) и короткий курс терапии, явно недостаточный для оценки эффективности препарата у больных БДПК с хронической формой артрита. Достоинством исследования является минимизация вероятности ошибочного диагноза БДПК, который выставлялся исключительно при сочетании ХК по данным лучевой диагностики и выявления кристаллов ПФК в СЖ.

Исследование выполнено в рамках прикладной темы «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» № АААА-А20-120040190014-8.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС, Волков АВ, Северинова МВ, Барскова ВГ. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):405-409. [Kudyaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, Volkov AV, Severinova MV, Barskova VG. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-409 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
2. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: An aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;(12):263-264.
3. Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС, Желябина ОВ. Поражение шейного отдела позвоночника при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (описание клинического случая). *Современная ревматология*. 2021;15(5):85-88. [Cheremushkina EV, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Cervical vertebrae affection in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (description of a clinical case). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):85-88 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-85-88
4. Salzman M, Khan A, Symonds DA. Calcium pyrophosphate arthropathy of the spine: Case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 1994;34(5):915-918;discussion 918. doi: 10.1227/00006123-199405000-00022
5. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):651-656. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):651-656 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-651-656
6. Parperis K, Papachristodoulou E, Kakoullis L, Rosenthal AK. Management of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):84-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.005
7. Stack J, McCarthy G. Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease – Treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(4):101720. doi: 10.1016/j.berh.2021.101720
8. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophos-

- phate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):571-575. doi: 10.1136/ard.2010.139360
9. Cipolletta E, Di Matteo A, Scanu A, Isidori M, Di Battista J, Punzi L, et al. Biologics in the treatment of calcium pyrophosphate deposition disease: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):1001-1007.
 10. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
 11. Guerne PA. Les mécanismes de l'inflammation microcristalline [Mechanisms of microcrystalline inflammation]. *Rev Prat*. 1994;44(2):161-166 (In French).
 12. Macmullan P, McCarthy G. Treatment and management of pseudogout: Insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(2):121-131. doi: 10.1177/1759720X11432559
 13. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
 14. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases – Beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):592-602. doi: 10.1038/s41584-018-0078-5
 15. Bouchard L, de Médicis R, Lussier A, Naccache PH, Poubelle PE. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells *in vitro*: Synergism with IL-1 to over-express cyclooxygenase-2. *J Immunol*. 2002;168(10):5310-5317. doi: 10.4049/jimmunol.168.10.5310
 16. Koshy PJ, Lundy CJ, Rowan AD, Porter S, Edwards DR, Hogan A, et al. The modulation of matrix metalloproteinase and ADAM gene expression in human chondrocytes by interleukin-1 and oncostatin M: A time-course study using real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):961-967. doi: 10.1002/art.10212
 17. Barksby HE, Milner JM, Patterson AM, Peake NJ, Hui W, Robson T, et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: Implications for cartilage degradation in arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3244-3253. doi: 10.1002/art.22167
 18. Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):94-103. doi: 10.1186/ar630
 19. Huang K, Wu LD. Aggrecanase and aggrecan degradation in osteoarthritis: A review. *J Int Med Res*. 2008;36(6):1149-1160. doi: 10.1177/147323000803600601
 20. Torres R, Macdonald L, Croll SD, Reinhardt J, Dore A, Stevens S, et al. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1602-1608. doi: 10.1136/ard.2009.109355
 21. Pawelek SA, Illes JD, Taylor JA. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease simulating osteoarthritis of the knee: A case report. *J Chiropr Med*. 2016;15(3):219-223. doi: 10.1016/j.jcm.2016.04.005
 22. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
 23. Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:41-48. [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:41-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
 24. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, Ito K, Hara H, Yamashita T, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol Jpn*. 1991;38(5):457-464. doi: 10.1507/endocrj1954.38.457
 25. Ramonda R, Musacchio E, Perissinotto E, Sartori L, Punzi L, Corti MC, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):981-984.
 26. Kleiber Balderrama C, Rosenthal AK, Lans D, Singh JA, Bartels CM. Calcium pyrophosphate deposition disease and associated medical comorbidities: A national cross-sectional study of US veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1400-1406. doi: 10.1002/acr.23160
 27. Altomare A, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Cantatore FP. The role of Interleukin-1 receptor antagonist as a treatment option in calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4789-4796. doi: 10.1007/s11033-021-06457-z
 28. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):631-633. doi: 10.1002/art.23119
 29. Moltó A, Ea HK, Richette P, Bardin T, Lioté F. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):621-623. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.010
 30. Ottaviani S, Brunier L, Sibilia J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: A report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):178-182. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.018
 31. Liew JW, Gardner GC. Use of anakinra in hospitalized patients with crystal-associated arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(10):1345-1349. doi: 10.3899/jrheum.181018
 32. Dumusc A, Pazar Maldonado B, Benaim C, Zufferey P, Aubry-Rozier B, So A. Anakinra compared to prednisone in the treatment of acute CPPD crystal arthritis: A randomized controlled double-blinded pilot study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105088. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105088
 33. Couderc M, Mathieu S, Glace B, Soubrier M. Efficacy of anakinra in articular chondrocalcinosis: Report of three cases. *Joint Bone Spine*. 2012;79(3):330-331. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.017
 34. Diamantopoulos AP, Brodin C, Hetland H, Haugeberg G. Interleukin 1 β blockade improves signs and symptoms of chronic calcium pyrophosphate crystal arthritis resistant to treatment. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(6):310-311. doi: 10.1097/RHU.0b013e31826149a2
 35. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Bienvu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: A case series and review of the literature. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
 36. Pazár B, Ea HK, Narayan S, Kolly L, Bagnoud N, Chobaz V, et al. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1 β secretion through the NLRP3 inflammasome *in vitro*. *J Immunol*. 2011;186(4):2495-2502. doi: 10.4049/jimmunol.1001284
 37. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:194864. doi: 10.1155/2015/194864
 38. Ahmed HMA, Sun D, Gaffo A. Factors affecting response to anakinra in crystalline arthritis flares. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(4):196-200. doi: 10.1097/RHU.0000000000001831
 39. Liebner R, Mathaes R, Meyer M, Hey T, Winter G, Besheer A. Protein HESylation for half-life extension: Synthesis, characterization and pharmacokinetics of HESylated anakinra. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;87(2):378-385. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.03.010

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

Черёмушкина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

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

Патология желудочно-кишечного тракта при системных ревматических заболеваниях: краткий описательный обзор

Е.В. Мороз¹, Т.В. Попкова², А.Е. Каратеев²

¹ФКБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России 105094, Российская Федерация, Москва, Госпитальная пл., За
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko 105094, Russian Federation, Moscow, Gospitalnaya square, 3A
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

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

Поступила 21.09.2022
Принята 01.11.2022

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает важное место среди висцеральных проявлений системных аутоиммунных и иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ). Патология пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки может варьировать от умеренных функциональных нарушений до развития выраженного хронического воспаления с метаплазией и дисплазией слизистой оболочки, формирования множественных эрозий, геморрагий и глубоких язв. Осложнения патологии ЖКТ при РЗ, такие как кровотечения, перфорации и стриктуры, могут явиться причиной летального исхода. В настоящем обзоре рассмотрены основные клинические проявления, возможности диагностики и лечения поражения ЖКТ при системной склеродермии, идиопатических воспалительных миопатиях, системных васкулитах, синдроме и болезни Шегрена, а также при системной красной волчанке.

Ключевые слова: ревматические заболевания, гастроинтестинальные проявления, диагностика, лечение
Для цитирования: Мороз ЕВ, Попкова ТВ, Каратеев АЕ. Патология желудочно-кишечного тракта при системных ревматических заболеваниях: краткий описательный обзор. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):578–586.

MANIFESTATIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASES: A NARRATIVE REVIEW

Elena V. Moroz¹, Tatiana V. Popkova², Andrey E. Karateev²

Gastrointestinal disorders are important place among the visceral manifestations of systemic autoimmune and immunoinflammatory rheumatic diseases (RD). Pathology of the esophagus, stomach, small and large intestine can vary from moderate functional disorders to the development of severe chronic inflammation with metaplasia and dysplasia of the mucous membrane, the formation of multiple erosions, hemorrhages and deep ulcers. Complications of gastrointestinal pathology in RD, such as bleeding, perforations and strictures, can cause death.

This review examines the main clinical manifestations, possibilities of diagnosis and treatment of gastrointestinal lesions in systemic scleroderma, idiopathic inflammatory myopathies, systemic vasculitis, Sjogren's syndrome and disease, as well as systemic lupus erythematosus.

Key words: rheumatic diseases, gastrointestinal manifestations, diagnosis, treatment

For citation: Moroz EV, Popkova TV, Karateev AE. Manifestations of the gastrointestinal tract in systemic rheumatic diseases: A narrative review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):578–586 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-578-586

Системные ревматические заболевания (РЗ), патогенез которых определяется аутоиммунными и иммуновоспалительными нарушениями, характеризуются полисистемностью и полиорганностью патологии [1]. Важное место среди висцеральных проявлений РЗ занимает поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое способно существенно ухудшать течение болезни и качество жизни пациентов, а в ряде случаев — выходить на первый план в клинической картине, вызывая тяжелые страдания и представляя непосредственную угрозу жизни [2, 3].

Очень часто причиной развития патологии ЖКТ становятся нежелательные реакции (НР) противоревматической терапии. Хорошо известны серьезные гастроинтестинальные осложнения, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), бисфосфонатами; негативное влияние на ЖКТ способны оказывать базисные противовоспалительные препараты (БПВП); опасные

осложнения (перфорации кишки) могут возникать на фоне использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ингибиторы интерлейкина 6, а также ингибиторов Янус-киназ [4–7]. Однако во многих случаях поражение ЖКТ связано с основным иммунопатологическим процессом и является непосредственным системным проявлением того или иного РЗ [1–3].

Патогенез гастроинтестинального поражения при ревматических заболеваниях

ЖКТ представляет собой открытую систему, в которой слизистая оболочка (СО) играет роль барьера, препятствующего агрессивному воздействию внешней среды. При этом повреждающими факторами являются не только патогены и ксенобиотики, поступающие в пищеварительную систему с едой, но и активное внутреннее содержимое ЖКТ — соляная кислота и пепсин в пищеводе, желудке

и двенадцатиперстной кишке (ДПК); желчные кислоты, протеолитические и липолитические ферменты в тонкой кишке; резидентная флора и условно-патогенные микроорганизмы, постоянно присутствующие в подвздошной и толстой кишке [8, 9]. Обсуждая поражение желудка и ДПК, следует учитывать высокую частоту инфицирования *Helicobacter pylori* и связанного с ним хронического гастрита (в российской популяции >50%) [10, 11].

Защита СО обеспечивается за счет постоянного образования слизи, содержащей высокомолекулярные гликопротеины (муцины) и бикарбонат, синтеза цитопротективных и антимикробных субстанций (простагландинов, эпидермального фактора роста, дефензинов), эффективного функционирования системы врожденного и приобретенного иммунитета (клеточные элементы которого широко представлены в СО и подслизистом слое ЖКТ), а также поддержания динамического равновесия микробиоты кишечника [8, 9].

Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы, определяющие развитие РЗ, способны оказывать разнообразное негативное воздействие на ЖКТ. В первую очередь, речь идет о системном поражении сосудов различного калибра в рамках васкулита, а также о связанных с иммунным воспалением протромботических сдвигах, которые нарушают эффективную микроциркуляцию, вызывают трофические нарушения и существенно снижают защитный и репаративный потенциал СО. Следствием этого становится разрушение стенки ЖКТ под воздействием представленных выше внешних факторов агрессии с развитием эрозий, язв, кровотечений и стриктур [2, 12, 13].

Повышение проницаемости СО кишечника нарушает равновесие его микробиоты, что определяет возможность избыточного бактериального роста и транслокации условно-патогенной флоры и ее компонентов (в частности, бактериального липополисахарида) в стенку кишки, что приводит к хроническому энтериту и колиту, а также к иммунным нарушениям, способствующим поддержанию системной воспалительной активности [2, 12, 13].

Поражение поперечно-полосатых мышц, представленных в верхней трети пищевода, и гладких мышц, образующих мышечную оболочку нижележащих отделов ЖКТ, фиброз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стенки пищеварительной трубки, неврологические и трофические изменения как проявления васкулита приводят к различным нарушениям функции ЖКТ. Это становится причиной замедления или ускорения перистальтики, рефлюкса, мальабсорбции [2, 12–14].

Следует отметить, что при РЗ отмечается поражение всех отделов ЖКТ, начиная от полости рта и заканчивая дистальными отделами толстого кишечника.

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз)

Системная склеродермия (ССД) — системное РЗ, возникающее вследствие избыточной пролиферации фибробластов, гиперпродукции коллагена и системного поражения мелких сосудов (артериол) [1]. Хотя «облик» данного заболевания ассоциируется прежде всего с уплотнением кожи и сосудистыми нарушениями (синдром Рейно, трофические изменения), для ССД также характерны разнообразные висцеральные проявления, среди которых патология ЖКТ занимает одно из ведущих мест [2, 15–17].

Так, ССД является единственным из системных заболеваний, при котором возникает характерное поражение пищевода — «склеродермический эзофагит». Причинами данной патологии становятся вовлечение гладких мышц и фиброз подслизистого слоя области нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка. Снижение тонуса кардиального сфинктера, приводящее к его зиянию (халазии), и постоянный гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) приводят к развитию тяжелого рефлюкс-эзофагита, сопровождающегося выраженной изжогой, одинофагией, дисфагией, загрудинными болями, появлением эрозий и язв в нижней трети пищевода. Рубцевание язвенных дефектов может вызывать формирование стриктур в области кардиального сфинктера. Длительное воспаление СО пищевода индуцирует развитие желудочной, а затем и кишечной метаплазии — пищевода Барретта, потенциально предракового состояния, которое выявляется у 10–30% больных ССД [2, 18]. В целом поражение пищевода отмечается у 70–90% больных ССД и весьма характерно для лимитированной формы этого заболевания (CREST-синдром), ассоциированной с наличием антицентромерных антител [2, 15–17].

Помимо патологии пищевода, при ССД могут возникать своеобразные изменения СО антрального отдела желудка с линейным утолщением складок, расширением мелких сосудов и множественными геморрагиями — *антральная сосудистая эктазия желудка* (GAVE, gastric antral vascular ectasia) или «арбузный желудок». Эта патология может стать причиной рецидивирующих кровотечений и развития железодефицитной анемии [2, 16, 17].

У 10–50% больных ССД может развиваться поражение тонкой кишки — патология гладких мышц, и фиброз ее стенки приводит к нарушению перистальтики и снижению эластичности, а сосудистые изменения вызывают повышение проницаемости и снижение репаративного потенциала СО. Важную роль в формировании поражения кишки играют нарушение микробиоты и синдром избыточного бактериального роста. Итогом становится хронический энтерит с псевдообструкцией, дилатацией кишки, стойкими запорами или, напротив, диареей и мальабсорбцией. Реже при ССД отмечается поражение толстой кишки, которое обычно проявляется стойкими запорами. Кишечные проявления ССД чреваты серьезными осложнениями: перфорацией, сепсисом и кахексией, связанной с нарушением всасывания основных нутриентов. Следует отметить, что поражение кишечника характерно для более агрессивного диффузного варианта ССД, ассоциированного с антителами к топоизомеразе (Scl-70) [2, 16, 17].

Идиопатические воспалительные миопатии

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — аутоиммунные воспалительные РЗ, характеризующиеся поражением поперечно-полосатых мышц. Гуморальное и клеточное аутоиммунное повреждение, сосудистые нарушения вследствие фиксации иммунных комплексов и активации комплемента, вызывающие ишемию мышечной ткани, ведут к гибели миоцитов и замещению их фиброзной тканью. Это определяет основные клинические проявления ИВМ — боли в мышцах и прогрессирующую мышечную слабость [1, 19].

Вовлечение мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода вызывает дисфагию, в ряде случаев настольно

выраженную, что естественный акт глотания полностью нарушается, возникает поперхивание и заброс пищи в дыхательные пути с развитием аспирационной пневмонии. Последнее осложнение представляется особенно опасным, поскольку при ИВМ часто исходно отмечается интерстициальное поражение легких как проявление системной аутоиммунной патологии [19–22].

При ИВМ также могут развиваться ГЭР и рефлюкс-эзофагит с появлением эрозий и язв нижней трети пищевода, хотя эти изменения существенно менее выражены, чем при ССД [21, 22].

ИВМ нередко имеют паранеопластическую природу, поэтому при развитии этих заболеваний целесообразно проводить тщательный онкопоиск, при котором особое внимание следует уделить исключению опухолей толстого кишечника [1, 21, 22].

Системные васкулиты

Системные васкулиты (СВ) – разнородная группа РЗ, в основе патогенеза которых лежит иммуновоспалительное поражение сосудов различного калибра (начиная с аорты и заканчивая капиллярами), приводящее к широкому спектру висцеральной патологии. Поражение ЖКТ является характерным проявлением многих заболеваний этой группы [1, 2, 13].

Так, гастроинтестинальные симптомы отмечаются у большинства пациентов (более 80%) с IgA-васкулитом (пурпура Шенлейна – Геноха (ПШГ)). ПШГ представляет собой системное РЗ, связанное с формированием депозитов IgA и содержащих этот иммуноглобулин иммунных комплексов в стенке мелких сосудов – артериол, капилляров и венул. Активация комплемента обуславливает разрушение эндотелиальной выстилки и базальной мембраны сосудов, что приводит к локальным кровоизлияниям при отсутствии выраженной тромбоцитопении или системных коагуляционных нарушений. Развитие ПШГ провоцируют различные инфекции – прежде всего верхних дыхательных путей – но также и кишечные (шигеллез, иерсиниоз, кампилобактериоз и др.), что может создавать известные диагностические затруднения. ПШГ может также развиваться вследствие аллергических реакций, вакцинации, НР лекарственной терапии (в частности, при использовании антибиотиков). ПШГ в большинстве случаев возникает у лиц мужского пола, преимущественно у детей, однако примерно 10% случаев этого заболевания отмечаются у взрослых [1, 23, 24].

Интенсивные разлитые боли в животе, диспепсия и метеоризм возникают у большинства пациентов и совпадают по времени с развитием наиболее характерного симптома ПШГ – геморрагической сыпи («пальпируемая пурпура»), локализованной преимущественно на нижних конечностях и в области ягодиц. Появление множественных геморрагий и эрозий СО ЖКТ может вызывать серьезное кровотечение, которое отмечается примерно у 1/3 больных и проявляется гематемезисом и меленой. Эндоскопическая картина поражения ЖКТ неспецифична: при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и фиброколоноскопии (ФКС) выявляются множественные геморрагии, эрозии, иногда язвы, преимущественно локализованные в области ДПК и подвздошной кишки [2, 25–27].

Диагноз ПШГ ставится на основании наличия как минимум 2 из 4 диагностических критериев: возраст младше

20 лет; пальпируемая пурпура; острая боль в животе; наличие гранулоцитов в стенке мелких сосудов при биопсии. Как было отмечено выше, серьезные затруднения в дифференциальном диагнозе могут возникнуть, если развитию ПШГ предшествует кишечная инфекция: в этом случае требуется большое внимание для разделения клиники инфекционного и ревматического заболевания. Важную помощь в диагностике IgA-васкулита может оказать сочетание абдоминальных симптомов и поражения почек (варьирующего от мочевого синдрома до гломерулонефрита) – второй по частоте органной патологии, возникающей при ПШГ [2, 25–27].

Патология ЖКТ занимает важное место в клинике болезни Бехчета (ББ). ББ относится к «вариабельным» васкулитам, т. е. к системным васкулитам, при которых в патологический процесс вовлекаются сосуды разного калибра. Это заболевание наиболее часто поражает молодых мужчин (в возрасте 20–40 лет), жителей Среднего Востока и Азии, носителей гена *HLAB51*. ББ характеризуется поражением многих органов и систем: кожи, слизистых оболочек, глаз, скелетно-мышечной системы, нервной системы и т. д. [1, 28]. Характерным симптомом этого заболевания является развитие болезненных язв полости рта. Те или иные симптомы со стороны ЖКТ – абдоминальные боли, диспепсия, диарея, признаки ЖКТ-кровотечения – отмечаются примерно у 50% пациентов с ББ. Поражение ЖКТ варьирует от развития геморрагий и эрозий при поражении мелких сосудов до острой ишемии и некроза участков кишечника при поражении крупных мезентериальных сосудов. При этом изменения преимущественно возникают в области подвздошной кишки и илеоцекального клапана, напоминая эндоскопическую картину болезни Крона (БК). При ББ, как и при БК, имеется ассоциация с наличием антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies). Диагностика поражения тонкой кишки при ББ может вызывать серьезные трудности и требовать применения высокотехнологичных диагностических методов, таких как видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) [2, 29, 30]. Любопытно, что частота вовлечения тонкой и толстой кишки при ББ зависит от популяции и географической зоны. Так, в Корее и Японии частота данной патологии у больных ББ достигает 30%, а в Турции – лишь около 5% [2].

При ФКС у пациентов с ББ выявляются глубокие и большие (>1 см) округлые или овальные язвы, обычно одиночные или расположенные небольшими группами, а также псевдополипы. В отличие от БК, эти изменения не носят сегментарного или сплошного характера, а при гистологическом исследовании не определяются характерные для БК гранулемы. Помимо изменений ЖКТ, при ББ может развиваться патология других органов пищеварительной системы – печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [2, 29, 30].

Диагноз ББ основывается на международных критериях, которые учитывают наличие язв полости рта и гениталий, поражения глаз, кожных изменений, неврологических нарушений, сосудистой патологии и положительного теста патергии.

Поражение ЖКТ весьма характерно для СВ сосудов среднего калибра – узелкового полиартериита (УП). Гастроинтестинальные симптомы отмечаются у 15–60% больных УП и варьируют от умеренно выраженной диспепсии до угрожающей жизни патологии – ишемического

энтерита, колита, гангренозного холецистита и холангита. Интенсивные абдоминальные боли, связанные с мезентериальной ишемией, усиливающиеся после приема пищи, нарушение функции пищеварительной системы (диарея, мальабсорбция) и связанное с этим снижение аппетита способствуют прогрессированию потери веса, типичного для этого СВ. Поражение ЖКТ при УП обычно развивается параллельно другим проявлениям СВ – скелетно-мышечным, кожным, сосудистым, неврологическим [31–33].

При проведении ЭГДС, ВКЭ и ФКС у больных УП выявляются геморрагии, язвы и эрозии СО, часто множественные. На фоне данной патологии нередко отмечаются признаки ЖКТ-кровотечения – гематемезис, мелена. При УП описаны эрозивно-язвенные изменения и их осложнения (кровотечения, перфорации) в желудке, ДПК и толстой кишке, однако «излюбленной» локализацией патологии является тонкая кишка. Самой опасной патологией ЖКТ при УП является трансмуральный некроз стенки кишки, приводящий к ее перфорации и развитию перитонита, как следствие васкулита и тромбоза мезентериальных артерий. Перфорации кишки до эпохи широкого применения ГК и активной иммуносупрессивной терапии были одной из ведущих причин гибели больных УП. Также могут развиваться некротический (гангренозный) холецистит, холангит и панкреонекроз. К счастью, в настоящее время такие тяжелые осложнения УП наблюдаются достаточно редко [2, 31–33].

Ишемическое поражение ЖКТ, связанное с нарушением кровоснабжения в мезентериальной системе, нередко возникает при васкулитах мелких сосудов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) – гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА) [2, 13]. Помимо трофических нарушений, негативное влияние на ЖКТ при этих заболеваниях оказывают гранулематозные изменения (ГПА) и эозинофильная инфильтрация подслизистого слоя (ЭГПА). В ряде случаев данная патология приводит к развитию эрозивно-язвенных изменений, кровотечениям и перфорации [34–38].

Синдром и болезнь Шегрена

Синдром Шегрена (СШ) – состояние, характеризующееся аутоиммунным воспалением экзокринных желез. Поражение слюнных и слезных желез, сопровождающееся выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, вызывает снижение выработки их секрета и определяет типичные клинические проявления СШ – ксеростомию и ксерофтальмию («сухой синдром»). СШ часто возникает при системных РЗ – ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), ССД и др., а также при онкологических и инфекционных болезнях, таких как хронические вирусные гепатиты В и С. Наличие признаков поражения экзокринных желез (двустороннего паротита, дакриoadенита и др.), а также иммунные феномены (анти-нуклеарные антитела, антитела к Ro и La) при отсутствии «первичного» заболевания позволяют говорить о болезни Шегрена (БШ). СШ и БШ могут сопровождаться системным иммунным воспалением с развитием висцеральной патологии, гематологических нарушений и СВ. Кроме этого, СШ и БШ ассоциируются со значительным повышением риска развития злокачественных лимфом [1, 39].

Не менее 50% больных СШ и БШ предъявляют жалобы со стороны ЖКТ: сухость полости рта, а также возникающие на фоне снижения количества и качества слизи (ее цитопротективных и бактерицидных свойств) инфекционные осложнения; в частности, выраженный кариес с разрушением зубов и кандидоз СО способны вызвать затруднение глотания. Нередко возникают жалобы на диспепсию, причиной которой может быть сухость СО верхних отделов ЖКТ. Обсуждается вероятность развития аутоиммунного (связанного с антителами к париетальным клеткам) и обострения хронического (*H. pylori*-ассоциированного) гастрита [2, 40, 41]. Также обсуждается повышение риска MALT-лимфом, однако в мировой медицинской литературе имеются лишь единичные описания данной патологии при СШ и БШ [42–45].

При СШ и БШ может поражаться поджелудочная железа с развитием хронического панкреатита. Однако тяжелые деструктивные формы этой патологии отмечаются редко, и основным симптомом вовлечения поджелудочной железы становится клиника панкреатической недостаточности – метеоризм, диарея, боли в животе [2, 40, 41].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка – аутоиммунное РЗ, характеризующееся образованием широкого спектра аутоантител и поражением практически всех органов и систем. Характерный облик пациента (в большинстве случаев пациенток) с СКВ представляет сочетание поражения кожи («волчаночная бабочка»), суставов, серозных оболочек, почек («волчаночный нефрит»), нервной системы («нейролюпус»), гематологических нарушений [1].

Нередко к висцеральным проявлениям СКВ подключается поражение ЖКТ. Не менее 50% пациентов предъявляют жалобы на абдоминальные боли, диспепсию, нарушение стула. Характерно развитие аутоиммунного гастрита с преимущественной локализацией в области тела и дна желудка. Серьезную диагностическую проблему может представлять асептический перитонит, возникающий в рамках волчаночного полисерозита: острые интенсивные боли в животе с признаками раздражения брюшины и «псевдообструкцией» требуют исключения других причин «острого живота» и urgentных терапевтических действий. Васкулит и тромбоз мелких мезентеральных сосудов, вызывающий ишемию тонкой кишки, могут приводить к формированию энтерита с диареей, мальабсорбцией и риском перфорации. По данным отдельных исследований, «волчаночный энтерит» возникает примерно у 10% больных СКВ. Тромбоз крупных мезентериальных сосудов, риск которого существенно повышается при сочетании СКВ и антифосфолипидного синдрома, способен вызвать трансмуральный некроз участков тонкой кишки с последующей перфорацией и быстрым развитием гнойного перитонита [2, 46–49].

Диагностика патологии желудочно-кишечного тракта при ревматических заболеваниях

Клинические проявления гастроинтестинальной патологии при РЗ неспецифичны и не позволяют судить о характере и тяжести поражения ЖКТ. Поэтому при подозрении на развитие серьезных осложнений со стороны

пищеварительной системы следует использовать объективные методы визуализации, такие как эндоскопия (ЭГДС, ФКС, ВКЭ), компьютерная томография (КТ), рентгенография и ультразвуковое исследование (УЗИ) [2, 50–55].

Эндоскопия позволяет не только выявить патологические изменения СО – признаки воспаления, кровотечения, объемные образования, телеангиоэктазии, геморрагии, эрозии, язвы и др., – но также получить биопсийный материал для дальнейшего гистологического исследования. Эндоскопические методы также позволяют проводить микрохирургические и терапевтические манипуляции – остановку кровотечения, удаление полипов и участков метаплазии СО при пищеводе Барретта, постановку назогастрального и назоинтестинального зондов при тяжелой дисфагии у больных ИВМ и др. [2, 50, 51]

Конечно, эндоскопия должна проводиться с максимальной осторожностью при высоком риске перфорации – в частности, при подозрении на ишемический энтерит или колит в случае мезентериального тромбоза [2]. ВКЭ – ценный метод, позволяющий диагностировать патологию тонкой кишки; иногда осложняется задержкой видеокапсулы при не диагностированных ранее стриктурах, что может потребовать хирургического вмешательства. Поэтому проведение ВКЭ необходимо предварять энтерографией или вначале использовать «пробные» кишечнорастворимые капсулы («patency capsule») [55].

УЗИ – доступный и недорогой метод, позволяющий выявить косвенные признаки поражения кишечника, печени, желчных протоков и поджелудочной железы. Однако эффективность такой диагностики во многом зависит от квалификации и опыта исследователя [52]. Более высокую диагностическую ценность имеет КТ, которая позволяет диагностировать и документировать ранние изменения пищеварительной системы – в частности, утолщение СО и отек подслизистого слоя тонкой кишки при энтерите, воспаление брюшины, признаки мезентериального тромбоза, ранние признаки панкреонекроза и холангита и др. [53].

Рентгенологические методы с использованием контраста позволяют выявлять нарушения моторики, проходимости, участки патологического расширения и сужения ЖКТ и представляют значительную ценность для подтверждения функциональных проблем (в частности дисфагии, халазии кардии, декомпенсации стриктур пищевода, привратника и кишечника и др.) [2, 53, 54].

Определенное значение имеет анализ кала для выявления скрытой крови и фекального кальпротектина. Это неинвазивные тесты, позволяющие предполагать развитие эрозивно-язвенных изменений и кишечного воспаления [56]. В ряде случаев требуется исследование кала для выявления патогенных микроорганизмов, способствующих развитию колита – в частности *C. difficile* [57].

Следует отметить, что дифференциальная диагностика поражения ЖКТ при РЗ, особенно воспалительного поражения тонкой и толстой кишки, – непростая задача; во многих случаях требуется исключение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), НП противоревматических препаратов (НПВП, ГК), а также кишечных инфекций, особенно при остром начале РЗ.

Следует отметить, что ряд распространенных заболеваний ЖКТ имеют аутоиммунную природу и могут

сочетаться с РЗ. Так, аутоиммунный гастрит, связанный с антителами к париетальным клеткам (АРСА, anti-parietal cell antibodies) и антителами к внутреннему фактору Касла (IFA, indirect fluorescent antibodies), отмечается у 2–5% жителей развитых стран мира, в основном у женщин старших возрастных групп. Эта форма гастрита характеризуется преимущественным поражением СО тела и дна желудка, прогрессирующим снижением желудочной секреции, выраженными атрофическими изменениями, гипергастринемией и формированием гиперпластических полипов. Характерным «спутником» аутоиммунного гастрита является В12-дефицитная (пернициозная или мегалобластная) анемия [58, 59]. Аутоиммунный гастрит и АРСА нередко отмечаются при СШ [41].

Еще одним частым иммунным заболеванием ЖКТ, поражающим 0,5–1,0% популяции, является целиакия – энтеропатия, вызванная непереносимостью белка злаков (глютена). Эта болезнь генетически детерминирована (95% больных целиакией являются носителями *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8*) и возникает вследствие образования антител к белкам глиадину и глютенину. Для целиакии характерен широкий спектр антител – к тканевой трансглутаминазе (IgA-tTGA (tissue transglutaminase)), эндомизию (IgA-анти-ЕМА (endomysial antibodies)), глиадину (к деамидированным пептидам глиадин – IgG-DGP (deamidated gliadin antibodies)), ретикулину (IgA- и IgG-ARA (anti-reticulin antibodies)). Клинически целиакия проявляется стойким энтеритом с персистирующей диареей и мальабсорбцией [60, 61]. Это заболевание нередко сопровождается ВЗК и РЗ, такие как ювенильный идиопатический артрит, РА и спондилоартрит [62–64].

Некоторые гастроэнтерологические заболевания – болезнь Уиппла, заболевания печени (вирусные и аутоиммунный гепатиты, склерозирующий холангит, первичный билиарный склероз), колоректальный рак и др. – могут протекать под маской ревматической патологии. Для постановки правильного диагноза требуются тщательный сбор анамнеза, анализ общей клинической картины, определение связи гастроинтестинальных проявлений с другими симптомами РЗ, оценка ответа на применение ГК и БПВП [65–67].

Лечение патологии желудочно-кишечного тракта при ревматических заболеваниях

Своевременно начатая патогенетическая терапия (ГК, БПВП, ГИБП, рациональное применение антитромботических и антикоагулянтных средств) способна предотвратить развитие опасных ЖКТ-осложнений, связанных с васкулитом и тромбозом мезентериальных сосудов [2]. Поэтому в настоящее время практикующие врачи достаточно редко наблюдают при РЗ угрожающую жизни патологию пищеварительной системы (ишемический колит, перфорации, панкреонекроз, некротический холецистит и др.). Однако только патогенетической терапии во многих случаях недостаточно для контроля ЖКТ-проявлений РЗ, связанных с воспалением СО, развитием эрозивно-язвенных изменений и функциональными нарушениями. Поэтому для лечения данной патологии следует использовать весь спектр препаратов, применяемых в гастроэнтерологической практике. Так, терапия рефлюкс-эзофагита при ССД и других РЗ основывается на применении ингибиторов протонной помпы

Таблица 1. Патология желудочно-кишечного тракта при ревматических заболеваниях

Заболевания	Особенности поражения ЖКТ	Диагностика	Лечение
Системная склеродермия	Рефлюкс-эзофагит с эрозивно-язвенными изменениями и формированием пищевода Барретта Сосудистая эктазия и геморрагии антрального отдела желудка – источник ЖКТ-кровотечения Поражение тонкого и толстого кишечника с выраженными нарушениями функции (диарея, запоры, мальабсорбция)	ЭГДС с биопсией слизистой пищевода, ФКС, рентгенография с контрастом	Патогенетическая терапия ИПП, прокинетики, кишечные антисептики, пробиотики, месалазин, слабительные (лактолоза) при запорах
Идиопатические воспалительные миопатии	Дисфагия, связанная с нарушением функции глотания; рефлюкс-эзофагит	ЭГДС, рентгенография пищевода с контрастом	Патогенетическая терапия ИПП, прокинетики
IgA-васкулит (пурпура Шенлейн – Геноха)	Множественные геморрагии и эрозии слизистой ЖКТ (преимущественно ДПК и подвздошная кишка), ЖКТ-кровотечение	ЭГДС, ФКС	Патогенетическая терапия; ИПП
Болезнь Бехчета	Язвы полости рта; эрозии и язвы тонкой и толстой кишки (в основном терминального отдела подвздошной кишки и области илеоцекального клапана)	ЭГДС, ФКС	Патогенетическая терапия ИПП; месалазин, ребамипид, кишечные антисептики, пробиотики
Системные васкулиты	Узелковый полиартериит	Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, ЖКТ-кровотечение, ишемический колит (при тромбозе мезентериальных сосудов), перфорации ЖКТ, холецистит, панкреатит	Патогенетическая терапия ИПП; месалазин
	Гранулематоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Эрозии и язвы тонкого и толстого кишечника, ЖКТ-кровотечения, перфорации	Патогенетическая терапия ИПП; месалазин
Синдром и болезнь Шегрена	Дисфагия вследствие ксеростомии, гастрит с атрофией СО, хронический панкреатит	ЭГДС, ФКС, УЗИ, КТ	Патогенетическая терапия Прокинетики, пробиотики, ферментные препараты
Системная красная волчанка	Асептический перитонит, энтерит с диареей, мальабсорбцией и риском перфорации; ишемический колит (при тромбозе мезентериальных сосудов)	ЭГДС, ФКС, УЗИ, КТ	Патогенетическая терапия ИПП, месалазин, пробиотики, кишечные антисептики

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; ФКС – фиброколоноскопия; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ДПК – двенадцатиперстная кишка; СО – слизистая оболочка; УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография

(ИПП) и прокинетиков (домперидона, итоприда и др.) [2, 68]. Эти же препараты эффективны при диспепсии и тошноте. Эпителизация эрозий, рубцевание язв и профилактика кровотечений в желудке и ДПК достигаются применением ИПП, цитопротективных препаратов (ребамипид, коллоидный висмута субцитрат), при выявлении *H. pylori* – в комбинации с антихеликобактерной терапией [69–71]. При развитии энтерита и колита целесообразно использовать месалазин и ребамипид; синдром избыточного бактериального роста подавляется с помощью кишечных антисептиков (нифуроксазид) и невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин) [72–74]. Панкреатическая недостаточность (в частности как следствие хронического панкреатита при СШ и БШ) требует регулярного приема панкреатических ферментов [75]. Инфекционные осложнения, такие как кандидоз и псевдомембранозный (клостридиальный) колит, являются показанием для назначения соответствующих противогрибковых и антибактериальных препаратов [76, 77].

К сожалению, имеются лишь единичные работы, в которых специально изучалась эффективность лечения патологии ЖКТ при РЗ. Поэтому оценивая возможность назначения при РЗ тех или иных гастроэнтерологических препаратов, приходится ориентироваться на данные по их применению при идиопатической и лекарственной патологии ЖКТ.

Заключение

Поражение ЖКТ – одно из значимых висцеральных проявлений РЗ, существенно влияющее на состояние здоровья, а в ряде случаев способное приводить к опасным для жизни осложнениям (табл. 1). Склеродермический эзофагит и энтерит, поражение кишечника при ББ, ишемический энтерит и колит при СВ и СКВ – патологии, требующие пристального внимания и эффективного медикаментозного контроля. Дифференциальный диагноз данной патологии и выбор лечебной тактики представляет известные трудности и требует специальных знаний, поэтому ведение больных РЗ с поражением ЖКТ необходимо согласовывать со специалистами-гастроэнтерологами.

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 получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
2. Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal manifestations of rheumatological diseases. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(9):1441-1454. doi: 10.14309/ajg.0000000000000260
3. Kalkan EA, Kalkan Ç, Barutcu S, Küçükşahin O, Güçbey Ö, Köseoğlu T, et al. Prevalence and determinants of gastrointestinal manifestations in patients with selected rheumatologic diseases. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(7):576-586. doi: 10.5152/tjg.2022.21780
4. Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(3):215-222. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.06.003
5. Kate V, Sureshkumar S, Gurusankari B, Kalayarasan R. Acute upper non-variceal and lower gastrointestinal bleeding. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(4):932-949. doi: 10.1007/s11605-022-05258-4
6. El Osta L, El Osta N, El Osta H. Benefits and potential risks of bisphosphonate therapy: A narrative review. *J Med Liban*. 2016;64(4):228-237. doi: 10.12816/0033797
7. Jagpal A, Curtis JR. Gastrointestinal perforations with biologics in patients with rheumatoid arthritis: Implications for clinicians. *Drug Saf*. 2018;41(6):545-553. doi: 10.1007/s40264-018-0639-1
8. Oncel S, Basson MD. Gut homeostasis, injury, and healing: New therapeutic targets. *World J Gastroenterol*. 2022;28(17):1725-1750. doi: 10.3748/wjg.v28.i17.1725
9. Christovich A, Luo XM. Gut microbiota, leaky gut, and autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2022;13:946248. doi: 10.3389/fimmu.2022.946248
10. Jonaitis L, Pellicano R, Kupcinskas L. *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl 1):e12522. doi: 10.1111/hel.12522
11. Каратеев АЕ, Цурган АВ, Мороз ЕВ. *Helicobacter pylori* у больных ревматическими заболеваниями: частота инфицированности и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2017;25(17):1220-1224. [Karateev AE, Tsurgan AV, Moroz EV. *Helicobacter pylori* in patients with rheumatic diseases: The incidence of infection and evaluation of the effectiveness of the alternative scheme of eradication therapy. *Russian Medical Journal*. 2017;17:1220-1224 (In Russ.)].
12. Craig E, Cappelli LC. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):89-111. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.005
13. Chetty R, Serra S. A pragmatic approach to vasculitis in the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol*. 2017;70(6):470-475. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204308
14. Nakane S, Mukaino A, Ihara E, Ogawa Y. Autoimmune gastrointestinal dysmotility: The interface between clinical immunology and neurogastroenterology. *Immunol Med*. 2021;44(2):74-85. doi: 10.1080/25785826.2020.1797319
15. Ahuja NK, Clarke JO. Scleroderma and the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(4):905-918. doi: 10.1016/j.gtc.2021.08.005
16. McMahan ZH, Hummers LK. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):533-540. doi: 10.1097/BOR.0000000000000545
17. Cheah JX, Khanna D, McMahan ZH. Management of scleroderma gastrointestinal disease: Lights and shadows. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;7(2):85-97. doi: 10.1177/23971983221086343
18. Каратеев АЕ, Мовсисян МС, Раденска-Лоповок СГ, Ананьева ЛП. Реальная частота эрозивного эзофагита и пищевода Барретта при системной склеродермии: данные 12-месячного проспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):51-55. [Karateev AE, Movsisyan MS, Radenska-Lopovok SG, Ananyeva LP. The real prevalence of erosive esophagitis and Barrett's esophagus in systemic scleroderma: Data from 12-months prospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):51-55 (In Russ.)].
19. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x
20. Ковалева НВ, Хелковская-Сергеева АН, Ушакова МА. Рентгенологическое исследование глотки при орофарингеальной дисфагии у пациента с дерматомиозитом (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация*. 2021;25(2):116-123. [Kovaleva NV, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ushakova MA. Radiologic examination of pharynx for oropharyngeal dysphagia in a patient with dermatomyositis (clinical observation). *Medical Visualization*. 2021;25(2):116-123 (In Russ.)]. doi: 10.24835/1607-0763-934
21. Gadiparthi C, Hans A, Potts K, Ismail MK. Gastrointestinal and hepatic disease in the inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):113-129. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.006
22. Ebert EC. Review article: The gastrointestinal complications of myositis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(3):359-365. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04190.x
23. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol*. 2021;43(5):729-738. doi: 10.1007/s00281-021-00874-9
24. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillemin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch – Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):579-585. doi: 10.1016/j.autrev.2015.02.003
25. Minter U, Bae-Harboe YS, Powers JG, Campbell SM, Goldberg LJ. Fatal Henoch – Schönlein purpura in an adult related to bowel perforation: Report and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2012;18(10):9.
26. Tobino K, Shimizu Y, Miura S, Takeda T, Tomino Y. Severe erosive lesions in the digestive tract of patients with Henoch – Schönlein Purpura (HSP) and its impact on prognosis – Presentation of two cases and statistical review of adult-onset Japanese HSP. *Clin Nephrol*. 2011;75(Suppl 1):47-55.
27. Nakamura S, Hisamatsu T, Kikuchi J, Adachi M, Yamagishi Y, Imaeda H, et al. A case of IgA-related enteropathy complicated with gastrointestinal bleeding and progressive IgA nephropathy: A possible variant Henoch – Schönlein purpura? *Intern Med*. 2010;49(16):1755-1761. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3678
28. Kötter I, Lötscher F. Behçet's syndrome apart from the triple symptom complex: Vascular, neurologic, gastrointestinal, and musculoskeletal manifestations. A mini review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639758. doi: 10.3389/fmed.2021.639758
29. Nguyen A, Upadhyay S, Javadi MA, Qureshi AM, Haseeb S, Javed N, et al. Behçet's disease: An in-depth review about pathogenesis, gastrointestinal manifestations, and management. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6(4):175-185. doi: 10.1159/000520696
30. Головава ПГ, Алекберова ЗС, Лисицына ТА, Степанова ЕА, Орлова ЛП. Поражение кишечника при болезни Бехчета. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):111-119. [Goloeva PG, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Stepanova EA, Orlova LP. Intestinal manifestations of Behçet's disease. *Tерапевтический архив*. 2019;91(5):111-119 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000247
31. Springer JM, Byram K. Polyarteritis nodosa: An evolving primary systemic vasculitis. *Postgrad Med*. 2022 Jun 22:1-8. doi: 10.1080/00325481.2022.2088940
32. Soowamber M, Weizman AV, Pagnoux C. Gastrointestinal aspects of vasculitides. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(3):185-194. doi: 10.1038/nrgastro.2016.179
33. Ebert EC, Hagspiel KD, Nagar M, Schlesinger N. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):960-966. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.004
34. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg – Strauss syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):341-348. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.004

35. Ito Y, Yoshida M, Sugiyama T, Masuda H, Mori M, Kimura N, et al. Multiple ulcerations and perforation in the small intestine after steroid treatment in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A case report and literature review. *Cardiovasc Pathol.* 2020;47:107193. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107193
36. Bagai S, Sharma A, Gupta R, Kumar V, Rathi M, Kohli HS, et al. Gastrointestinal involvement in granulomatosis with polyangiitis: Case report and review. *Indian J Nephrol.* 2019;29(6):415-418. doi: 10.4103/ijn.IJN_141_18
37. Ledó N, Pethő ÁG. Gastrointestinal symptoms as first remarkable signs of ANCA-associated granulomatosis with polyangiitis: A case report and reviews. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):158. doi: 10.1186/s12876-021-01730-8
38. Kiboshi T, Isoda K, Furukawa K, Wakahara T, Otani K, Ueda K, et al. Granulomatosis with polyangiitis complicated with gastrointestinal perforation: A case report and review of literature. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2017;40(5):382-386. doi: 10.2177/jsci.40.382
39. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: A systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 2022;22(1):9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6
40. Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and hepatic disease in Sjogren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):143-151. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.010
41. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):25-30. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182329d9c
42. Mariette X. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome: Review of the literature and physiopathologic hypothesis. *Leuk Lymphoma.* 1999;33(1-2):93-99. doi: 10.3109/10428199909093729
43. Pinnix CC, Reed V, Dabaja B. Gastric MALT lymphoma treated with primary radiotherapy in the setting of autoimmune disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(7):815-819. doi: 10.6004/jnccn.2012.0085
44. Kiesewetter B, Troch M, Müllauer L, Raderer M. Running in the family: MALT lymphoma and autoimmune disease in mother and daughter. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(2):26-29. doi: 10.4251/wjgo.v4.i2.26
45. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, Solans R, Luppi M, Medina F, et al.; SS-HCV Study Group. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):161-170. doi: 10.1002/art.22476
46. Frittoli RB, Vivaldo JF, Costallat LTL, Appenzeller S. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100106. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100106
47. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):165-175. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.011
48. Zheng J, Ni R, Liu H. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: An analysis of nationwide inpatient sample. *Clin Rheumatol.* 2022 Jul 11. doi: 10.1007/s10067-022-06283-z
49. Christiansen TK, Nilsson AC, Madsen GI, Voss A. Small intestine necrosis in catastrophic antiphospholipid syndrome: A rare and severe case. *Lupus.* 2022;31(6):754-758. doi: 10.1177/09612033221093496
50. Rudiman R. Advances in gastrointestinal surgical endoscopy. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72:103041. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103041
51. Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: Advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2022;gutjnl-2021-326562. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326562
52. Christian M, Giovanni M, Torsten K, Mariangela A. Ultrasonography in inflammatory bowel disease – So far we are? *United European Gastroenterol J.* 2022;10(2):225-232. doi: 10.1002/ueg2.12196
53. Olson MC, Navin PJ, Welle CL, Goenka AH. Small bowel radiology. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(3):267-274. doi: 10.1097/MOG.0000000000000719
54. Delaney FT, Fenlon HM, Buckley B, Welaratne I, Cronin CG. Multimodality imaging of the gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Clin Radiol.* 2021;76(9):640-649. doi: 10.1016/j.crad.2021.04.014
55. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, Bernstein CN, Heitman SJ, Teshima C, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology.* 2017;152(3):497-514. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.032
56. Marie I, Leroi AM, Menard JF, Levesque H, Quillard M, Ducrotte P. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):547-554. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.018
57. Nanke Y, Kotake S, Akama H, Tomii M, Kamatani N. Pancytopenia and colitis with Clostridium difficile in a rheumatoid arthritis patient taking methotrexate, antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Rheumatol.* 2001;20(1):73-75. doi: 10.1007/pl00011187
58. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Ruge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol.* 2015;21(42):12179-12189. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12179
59. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: An updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* 2019;18(3):215-222. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.011
60. Singh P, Singh AD, Ahuja V, Makharia GK. Who to screen and how to screen for celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2022;28(32):4493-4507. doi: 10.3748/wjg.v28.i32.4493
61. Iversen R, Sollid LM. The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annu Rev Pathol.* 2022 Sep 6. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634
62. Koning F. Recent insight in the pathophysiology of coeliac disease: Relevance to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4 Suppl 92):8-10.
63. Poddighe D, Romano M, Dossybayeva K, Abdulkhakimova D, Galiyeva D, Demirkaya E. Celiac disease in juvenile idiopathic arthritis and other pediatric rheumatic disorders. *J Clin Med.* 2022;11(4):1089. doi: 10.3390/jcm11041089
64. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2443-2448. doi: 10.3748/wjg.15.2443
65. Kucharz EJ, Kramza J, Grosicka A, Pieczyrak R. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia.* 2021;59(2):104-110. doi: 10.5114/reum.2021.105418
66. Wang CR, Tsai HW. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2022;28(23):2527-2545. doi: 10.3748/wjg.v28.i23.2527
67. Kleinert S, Waldner M, Wendler J, Kunzmann V. Disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients with a history of colorectal cancer. *Z Rheumatol.* 2016;75(1):41-46. doi: 10.1007/s00393-015-0032-8
68. Denaxas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(2):165-170. doi: 10.20524/aog.2018.0228
69. Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S, et al. Indications for the use of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis and peptic ulcer bleeding in hospitalized patients. *Am J Med.* 2022;135(3):313-317. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.09.010
70. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250-1260. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9
71. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A review of current diagnostic and management strategies. *Dig Dis Sci.* 2020;65(7):1917-1931. doi: 10.1007/s10620-020-06193-7

72. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease – From well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;167:89-103. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.07.014
73. Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: When to use them? *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(1):62-69. doi: 10.1136/flgastro-2018-101057
74. Park YE, Cheon JH. Updated treatment strategies for intestinal Behçet's disease. *Korean J Intern Med.* 2018;33(1):1-19. doi: 10.3904/kjim.2017.377
75. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0
76. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26
77. Oksi J, Anttila VJ, Mattila E. Treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection. *Ann Med.* 2020;52(1-2):12-20. doi: 10.1080/07853890.2019.1701703

Мороз Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0439-6287>

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

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

Трабекулярный костный индекс при ревматических заболеваниях

М.В. Козырева, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова

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@iramn.ru
Contacts: Natalia Toroptsova, torop@iramn.ru

Поступила 19.08.2022
Принята 01.11.2022

Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) имеют высокий риск развития остеопороза (ОП) и остеопоротических переломов. Трабекулярный костный индекс (ТКИ) является относительно новым показателем качества кости, который независимо от минеральной плотности кости (МПК) определяет риск перелома. В исследованиях, посвященных изучению ТКИ, показано, что у пациентов с ИВРЗ его значения ниже, чем у здоровых лиц; при этом полученные данные свидетельствуют о том, что данный индекс при ряде ИВРЗ и особенно у пациентов, получающих глюкокортикоиды, позволяет прогнозировать переломы точнее, чем МПК или калькулятор оценки 10-летней вероятности остеопоротических переломов FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). В немногочисленных исследованиях также отмечалось, что снижение ТКИ у пациентов с ревматоидным артритом, системной склеродермией и анкилозирующим спондилитом было связано с активностью заболевания. Однако в литературе мало данных о влиянии как терапии ИВРЗ, так и лечения ОП на величину ТКИ и прогнозирование переломов при этих заболеваниях.

Ключевые слова: трабекулярный костный индекс, риск переломов, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная склеродермия, глюкокортикоиды

Для цитирования: Козырева МВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ. Трабекулярный костный индекс при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):587–593.

TRABECULAR BONE SCORE IN RHEUMATIC DISEASE

Maria V. Kozyreva, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova

Patients with rheumatic diseases (RD) are at high risk of osteoporosis (OP) and osteoporotic fractures. The Trabecular bone score (TBS) is a relatively novel method of assessing bone quality, which independently predicts fracture risk regardless of bone mineral density (BMD). A lower TBS in patients with RD compared to controls is shown in most studies concerning TBS and RD. The data obtained indicate that TBS predicts fractures better in RD, especially in patients receiving glucocorticoids, than BMD or the FRAX algorithm. TBS degradation has been associated with disease activity in ankylosing spondylitis, systemic sclerosis, and rheumatoid arthritis in a few studies. However, there is little data in the literature on the effect of rheumatic disease therapy and OP treatment in patients with RD on predictive ability of TBS for incident fracture.

Key words: trabecular bone score, fracture risk assessment, rheumatic disease, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, glucocorticoids

For citation: Kozyreva MV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Trabecular bone score in rheumatic disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):587–593 (In Russ.).

doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-587-59>

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) ассоциированы с развитием остеопороза (ОП) и повышенным риском малотравматичных переломов [1]. Распространенность ОП при этих заболеваниях колебалась от 12 до 68%, а частота переломов и риск возникновения новых переломов различной локализации среди пациентов с ИВРЗ были почти в 2 раза выше по сравнению с лицами без ревматических болезней [2–9].

В настоящее время одним из критериев постановки диагноза ОП и основным показателем эффективности его терапии является минеральная плотность кости (МПК), которая определяется с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry). Снижение МПК на 2,5 и более стандартных отклонения (СО) по Т-критерию в шейке бедренной кости и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1–L4) у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет расценивается как ОП [10]. В то же время

низкая МПК является лишь одним из ряда важных показателей риска переломов, о чем свидетельствует проведенное в США проспективное когортное наблюдательное исследование, которое продемонстрировало, что, хотя частота малотравматичных переломов была больше среди лиц с МПК $\leq -2,5$ СО по Т-критерию, 82% пациентов имели незначительно сниженную (остеопения) или нормальную МПК [11]. Известно, что на прочность кости влияет не только МПК, но и ее качество: микроархитектоника, наличие микроповреждений, степень минерализации, интенсивность ремоделирования кости, — а также внекостные факторы, такие как возраст, наследственность, риск падения. В исследовательских целях для определения качества кости используют гистоморфометрический анализ биоптата подвздошной кости, а также дорогостоящие неинвазивные методы с высокой разрешающей способностью: периферическую количественную компьютерную томографию; отдельные виды объемной компьютерной томографии;

магнитно-резонансную томографию. Эти методы обычно не доступны в первичном звене здравоохранения, поэтому постоянно ведутся поиски дополнительных способов оценки прочности кости и риска переломов, которые можно было бы использовать в клинической практике [12, 13].

Одним из таких способов оценки качества кости является созданная на основе DXA программа определения трабекулярного костного индекса (ТКИ), которая оценивает пиксельные отклонения по шкале градаций серого цвета на денситометрических изображениях позвонков. Было показано, что ТКИ коррелирует со структурными свойствами кости, такими как отношение общего костного объема к объему трабекулярной кости, количество трабекул и их соединяемость, величина пространства между трабекулами и индекс структурной модели, оценивающий соотношение плоских и круглых элементов трабекулярной кости. Кроме того, он взаимосвязан и с механическими свойствами кости, например, с жесткостью [14]. Таким образом, ТКИ представляет собой непрямой показатель состояния микроархитектоники трабекулярной костной ткани. Более высокий ТКИ отражает более однородную текстуру кости и указывает на более прочную и устойчивую к переломам архитектуру костной ткани. Напротив, менее структурированная кость характеризуется низкой прочностью и склонностью к переломам.

ТКИ рассчитывается на уровне поясничных позвонков (L1–L4) с использованием той же области, что и для измерения МПК. Метаанализ данных 14 проспективных популяционных международных когорт в зависимости степени нарушения микроархитектоники кости позволил разработать градацию ТКИ (без различий между полами): деградированная микроархитектоника – $\text{ТКИ} \leq 1,23$; частично деградированная микроархитектоника – $1,23 < \text{ТКИ} < 1,31$; нормальная микроархитектоника – $\text{ТКИ} \geq 1,31$ [13]. Однако данная классификация используется в исследовательских целях и пока не может служить основанием для назначения терапии [10].

ТКИ является полезным клиническим инструментом, благодаря его способности оценивать риск переломов. Был рассчитан градиент риска (GR, gradient of risk) для основных локализаций (бедро, позвонки, проксимальный отдел плечевой кости, дистальный отдел предплечья) остеопоротических переломов (ОП-переломов). При значениях $\text{ТКИ} < 1,23$ по сравнению с $\text{ТКИ} > 1,31$ GR составил 2,12 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,53–2,94), по сравнению с $1,23 < \text{ТКИ} < 1,31$ – $\text{GR} = 1,67$ (95% ДИ: 1,35–2,94) [15]. Проспективные исследования показали, что ТКИ позволяет прогнозировать ОП-переломы у женщин и мужчин независимо от МПК и что прогнозирование переломов с использованием сочетания ТКИ с МПК дает более точный результат [15]. В отличие от МПК, определенной точки вмешательства для ТКИ не существует, но введение значения ТКИ в расчет 10-летнего абсолютного риска ОП-переломов по алгоритму FRAX позволяет улучшить чувствительность этого метода и учесть состояние поясничного отдела позвоночника, величина МПК которого не используется при определении риска переломов по FRAX [15].

Возможность применения ТКИ для оценки эффективности антиостеопоротического лечения была изучена в нескольких исследованиях. Продемонстрировано, что на фоне терапии бисфосфонатами (БФ) и деносуамом ТКИ поясничного отдела позвоночника увеличивался,

но более скромно, чем МПК. При этом изменения ТКИ и МПК очень слабо коррелировали между собой [16]. В то же время применение терипаратида и абалопаратида приводило к более выраженному приросту МПК и ТКИ [17, 18]. Конференция по разработке позиции Международного общества клинической денситометрии (ISCD, International Society for Clinical Densitometry) 2019 г. пришла к выводу, что роль ТКИ в мониторинге антирезорбтивной терапии не ясна, но этот показатель потенциально полезен для мониторинга терипаратид или абалопаратид, статистически значимое увеличение ТКИ может быть признаком клинически значимого улучшения структуры трабекул. Существенное снижение ТКИ может свидетельствовать об ухудшении трабекулярной структуры, что указывает на необходимость дальнейшего клинического обследования и возможного изменения стратегии лечения. Поскольку МПК характеризует количество костной ткани, а ТКИ – качество кости, эти тесты можно считать взаимодополняющими при оценке риска переломов и реакции на терапию у соответствующих пациентов [19].

Большое значение в настоящее время придается изучению возможности применения ТКИ при вторичном ОП, развивающемся как на фоне различных заболеваний, так и при назначении лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен. Имеются немногочисленные работы, в которых рассматривался вопрос об использовании ТКИ при отдельных ИВРЗ.

Ревматоидный артрит

Одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, возникающим на фоне иммунных нарушений и протекающим с воспалительным поражением суставов и вовлечением внутренних органов, является ревматоидный артрит (РА). К числу частых осложнений данного заболевания относится ОП, что обусловлено наличием у пациентов с РА нескольких факторов риска – как связанных с самим заболеванием, так и традиционных для ОП, – которые могут привести к неблагоприятному воздействию на костную ткань и повышенному риску переломов. Так, распространенность ОП среди больных РА составляет от 30 до 50% [2], а риск переломов увеличен на 61% [3].

В нескольких исследованиях изучалась микроархитектоника трабекулярной кости при РА с помощью ТКИ. В 2013 г. представлено самое крупное исследование по данным медицинского регистра, включавшего 29 047 женщин в возрасте 50 лет и старше, из которых 995 страдали РА. Показано, что РА ассоциировался с более низкими значениями ТКИ, даже с поправкой на другие клинические факторы, включая использование глюкокортикоидов (ГК), и МПК различных отделов скелета [20].

В другой работе В. Vuehring и соавт. [21], ретроспективно проанализировав данные 143 пациентов с РА (средний возраст – $72,1 \pm 11,1$ года; 72% женщин) и 106 лиц без РА (средний возраст – $69,6 \pm 12,6$ года; 75% женщин), установили, что при РА чаще встречались низкие значения МПК и ТКИ, было больше пациентов с переломами позвонков по сравнению с контрольной группой ($p = 0,049$, $p = 0,009$ и $p = 0,02$ соответственно). При этом у больных с переломами позвонков сочетание низкого ТКИ с нормальной МПК позвоночника встречалось

чаще, чем нормальные значения ТКИ при низкой МПК позвоночника, как при РА ($p=0,008$), так и в контрольной группе ($p=0,025$), из чего был сделан вывод о том, что измерение ТКИ может быть полезным для выявления повышенного риска переломов позвонков у пациентов с РА, имеющих нормальную МПК позвоночника.

Аналогичные выводы были сделаны и на основании данных, полученных в исследовании, включавшем 185 пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, в котором оценивалась дискриминантная ценность определения ТКИ и МПК различных отделов скелета для прогнозирования переломов [22]. ТКИ лучше, чем МПК L1–L4, но сопоставимый с МПК шейки бедра и бедра в целом (AUC (площадь под кривой, area under curve) – 0,704, 0,621, 0,727 и 0,719 соответственно), выявлял у больных РА переломы позвонков; порог ТКИ, равный 1,173, имел наилучшие чувствительность (63%) и специфичность (74%). При этом среди пациентов с остеопенией доля лиц с переломами позвонков была статистически значимо выше в самом низком терциле значений ТКИ по сравнению с самым высоким терцилем. Это свидетельствует о целесообразности использования ТКИ у пациентов с РА и остеопенией для оценки риска переломов позвонков.

Еще в одном исследовании, проведенном с включением 100 женщин с РА старше 50 лет, ТКИ показал лучшую корреляцию с оценкой 10-летней вероятности основных ОП-переломов, чем МПК, а также превосходил по значимости МПК в выявлении множественных переломов позвонков, особенно у больных, получавших ГК [23]. При использовании гормональной терапии значения ТКИ были меньше, чем у тех пациентов, которым ГК не назначались ($p=0,0001$), и у женщин с множественными переломами позвонков ТКИ был меньше, чем при отсутствии переломов ($p=0,0001$). У пациентов с РА ТКИ имел лучшую дискриминационную ценность для прогнозирования множественных переломов позвонков, чем МПК L1–L4 [23].

Результаты работ, изучавших связанные с РА предикторы низкого значения ТКИ, малочисленны и противоречивы. Так, в исследовании, оценивавшем ТКИ у 279 женщин в постменопаузе с РА с зависимости от наличия или отсутствия переломов позвонков, было показано, что ТКИ, в отличие от МПК, был статистически значимо ниже у пациенток с переломами позвонков и отрицательно коррелировал с кумулятивной дозой ГК, но не был связан с активностью заболевания, определявшейся по DAS28 (Disease Activity Score 28) [24]. В другом одномоментном исследовании, в которое вошли 129 мужчин и женщин с РА, было установлено, что пол и индекс массы тела (ИМТ) оказывали существенное влияние на величину ТКИ, а предикторами низкого ТКИ у женщин с РА в возрасте старше 50 лет выступали возраст и ИМТ [25]. В то же время лечение ГК и длительность заболевания в этом исследовании не были связаны с более низкими значениями ТКИ у пациенток с РА.

Еще меньше работ опубликовано по изучению динамики ТКИ на фоне лечения РА. Так, по данным проспективного 12-месячного наблюдения за 105 пациентами с активным РА, у лиц, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), отмечалось незначительное увеличение ТКИ на 1,7%, чего не произошло в группе больных, принимавших синтетические базисные противовоспалительные препараты. По мнению

авторов, этот эффект мог быть связан со снижением дозы ГК среди пациентов, лечившихся ГИБП [26]. В другом исследовании у 8 пациентов с РА, получавших в течение 2 лет ингибиторы фактора некроза опухоли α , выявлено статистически значимое увеличение МПК L1–L4, но в то же время отмечалось снижение ТКИ в среднем с $1,362 \pm 0,048$ до $1,308 \pm 0,07$ ($p=0,032$) [27]. Еще в одной работе анализировались данные 183 женщин в постменопаузе с РА и ОП, принимавших БФ или переведенных с БФ на деносуидаб или терипаратид. После 18 месяцев терапии увеличение ТКИ отмечалось только у больных, получавших терипаратид, в то время как МПК увеличилась во всех группах антиостеопоротического лечения [28].

Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани с полисиндромной клинической картиной, характеризующейся ранними распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов. В опубликованных ранее исследованиях было продемонстрировано, что частота низкой МПК у пациентов с ССД варьировала в широких пределах: ОП – от 3 до 51%, остеопении – от 27 до 53% [4]. По данным исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, частота ОП составила 45,5% среди постменопаузальных женщин и 23% – среди мужчин 50 лет и старше [5].

Изучению ТКИ при ССД были посвящены единичные работы. О более низких значениях ТКИ у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми лицами сообщалось в 2 публикациях [29, 30]. Интересным кажется исследование Е. Koumakis и соавт. [29], в котором не только констатировалось, что ТКИ у больных ССД ниже, чем в контроле, но и было показано отсутствие различий по величине ТКИ между пациентами с ССД и РА ($p=0,128$), даже с учетом более низкой кумулятивной и суточной дозы ГК у больных ССД. При этом оказалось, что среди пациентов, получавших ГК, ТКИ при ССД был ниже, чем при РА. В отличие от РА, при ССД отмечалась зависимость ТКИ от суточной дозы ГК: у пациентов, получавших ГК в дозе 5 мг/сут. и более, его значения были значительно ниже, чем у тех, кто принимал менее 5 мг/сут. ($p=0,001$). Так как при РА связи ТКИ с приемом ГК обнаружено не было, авторы высказали предположение, что негативное влияние ГК на микроархитектуру кости при ССД может быть более выраженным, чем при РА, и использование ТКИ позволит лучше оценить качество кости и прогнозировать переломы у пациентов с ССД, получающих ГК [29].

Кроме того, при ССД была выявлена связь между ухудшением микроархитектоники костной ткани и сосудистыми нарушениями. Больные ССД с «поздней» стадией сосудистых изменений, наблюдавшихся при видеокapилляроскопии ногтевого ложа, имели более низкие значения ТКИ, чем пациенты с «активной» или «ранней» картиной заболевания ($p<0,001$), при этом статистически значимых различий по МПК в этих группах не было [30]. Отрицательная корреляция между ТКИ и микрососудистым повреждением, выявлявшимся с помощью видеокapилляроскопии, предполагает, что сосудистая патология у пациентов с ССД может играть важную роль в развитии изменений костной ткани, приводя к ухудшению качества кости и повышению риска переломов [30].

В одной из последних работ, опубликованной в 2021 г., анализировались данные 116 пациентов с ССД (средний возраст – 61,9 года; 78,4% женщины), среди которых 28,4% лиц имели ОП, диагностированный по DXA и/или по наличию малотравматичного перелома в анамнезе. МПК шейки бедра, L1–L4 и проксимального отдела бедра в целом коррелировала с ТКИ ($r=0,38$, $p<0,001$; $r=0,59$, $p<0,0001$ и $r=0,43$, $p<0,0001$ соответственно). Пациенты с большей продолжительностью заболевания (>5 лет) или переломами позвонков имели более низкие значения ТКИ ($p<0,05$ для обоих факторов). В то же время определение показателей FRAX и FRAX с включением значений ТКИ в этой когорте больных ССД не привело к появлению каких-либо новых показаний для назначения антиостеопоротических препаратов с учетом высокого риска ОП-переломов. При этом МПК у пациентов с ССД была ниже, чем в общей популяции, в то время как среднее значение ТКИ ($1,296\pm 0,097$) существенно не отличалось от соответствующих показателей в когортах женщин в постменопаузе OFELY (1,276) и JPOS (1,310) [31].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических и серологических проявлений. Развивающиеся при СКВ патологические процессы потенциально способны воздействовать на каждую ткань и систему организма. Потеря костной массы, наблюдаемая при СКВ, имеет многофакторную этиологию, включая системное воспаление, нарушение функции почек, серологические, метаболические и гормональные факторы, прием ГК и иммуносупрессантов, а также генетические и другие традиционные факторы риска.

Проведенные исследования продемонстрировали более высокую частоту ОП и переломов костей у пациентов с СКВ по сравнению со здоровым контролем. Так, распространенность ОП варьировала от 1,4 до 68%, остеопении – от 25 до 74% [6]. Частота низкоэнергетических переломов при СКВ превышала таковую в здоровом контроле в 2 раза [7]. Более того, у пациентов с СКВ наблюдалась высокая распространенность переломов позвонков, выявленных при рентгеноморфометрии позвоночника, несмотря на то, что треть из них имела нормальную МПК. Поэтому большое внимание уделяется определению ТКИ, который может быть использован в качестве инновационного и безопасного диагностического инструмента для количественной оценки качества кости при СКВ.

По данным В. Ruago и соавт. [32], значения ТКИ у пациентов с СКВ ниже, чем у здоровых лиц. Однако эти результаты были получены на небольшой выборке – 40 больных СКВ в сравнении с 40 здоровыми женщинами. E.L. Lai и соавт. [33] продемонстрировали, что пациенты с СКВ и переломами позвонков имели более низкие значения ТКИ, чем больные без таких переломов, при этом ТКИ позволял их выявлять более точно, чем МПК ($AUC=0,811$ для ТКИ; $AUC=0,737$ для МПК L1–L4; $AUC=0,605$ для МПК бедра), что подтверждает возможность применения ТКИ в качестве дополнительного источника информации для оценки риска переломов позвонков у больных СКВ.

Анкилозирующий спондилит

Наибольший интерес вызывает применение ТКИ у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), так как при этом заболевании хроническое воспаление приводит не только к потере трабекулярной, но и к селективной пролиферации кортикальной кости, что в позвоночнике проявляется в виде синдесмофитов, которые вместе с оссификацией связок ложно увеличивают значения МПК, полученные с помощью DXA [12]. По данным систематического обзора, частота низкой МПК у больных АС составляет 54% в L1–L4 и 51% в шейке бедра, при этом ОП встречается в этих областях в 16% и 13% случаев соответственно [8]. Риск переломов позвонков у этих пациентов повышен практически в 2 раза (отношение рисков (ОР) – 1,93; 95% ДИ: 1,39–2,68; $p<0,001$), а периферических костей – на 20% (ОР=1,19; 95% ДИ: 1,02–1,39; $p=0,03$) [9].

По данным D. Palma-Sánchez и соавт. [34], наличие синдесмофитов у пациентов с аксиальным спондилоартритом не оказывало влияния на оценку состояния микроархитектуры позвонков: ТКИ у пациентов с синдесмофитами, которые были старше по возрасту и имели более длительный период болезни, был статистически значимо ниже, чем у более молодых больных, не имевших синдесмофитов (в среднем $1,345\pm 0,14$ и $1,41\pm 0,11$ соответственно; $p<0,05$).

Как и при большинстве ИВРЗ, при АС значения ТКИ – меньше, чем в здоровом контроле, в отличие от МПК, которая в L1–L4 у данных больных может быть выше, чем у здоровых лиц [35, 36]. У больных АС или аксиальным спондилоартритом с переломами позвонков ТКИ ниже, чем при отсутствии таких переломов [36, 37]. При этом ТКИ у больных АС позволял прогнозировать переломы позвонков точнее, чем МПК бедра [36] и МПК L1–L4 [38], а основные ОП-переломы и клинические переломы позвонков – точнее, чем алгоритм FRAX [39]. Это свидетельствует о том, что ТКИ у пациентов с АС позволяет более точно оценить риск переломов и не зависит от остеопролиферации в позвоночнике.

Низкие значения ТКИ при спондилоартритах ассоциировались с повышенной активностью и прогрессированием заболевания. Так, в одномоментном исследовании 97 больных АС значения ТКИ у пациентов с отеком костного мозга, являющимся важным МРТ-признаком воспалительной активности, были ниже, чем при отсутствии отека ($1,38\pm 0,11$ и $1,43\pm 0,11$ соответственно; $p=0,022$), а больные АС с ТКИ $\leq 1,31$ по данным МРТ имели более выраженный отек костного мозга, чем при ТКИ $> 1,31$ ($p=0,048$) [40]. После поправки на возраст, длительность заболевания и выраженность структурных изменений в L1–L4 установлено, что ТКИ уменьшался по мере увеличения тяжести признаков воспаления, определяемых при МРТ ($p=0,026$).

У пациентов со спондилоартритом отмечалась отрицательная корреляция между ТКИ и индексом активности ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [35, 41], однако в отношении BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) такой закономерности не наблюдалось [41, 42].

ТКИ был ниже у пациентов со структурными повреждениями и при наличии синдесмофитов, он отрицательно коррелировал со степенью выраженности сакроилиита [41, 43, 44] и модифицированным индексом mSASS (Stoke

Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [38, 45], значения ТКИ у пациентов с синдесмофитами были статистически значимо ниже, чем при их отсутствии [34, 36, 43].

Другие ревматические заболевания

В нескольких работах было показано, что определение ТКИ может быть полезным и при других ревматических заболеваниях, таких как остеоартрит (ОА) и ревматическая полимиалгия (РП).

В одном из больших исследований, включавшем 1254 женщины в постменопаузе, 727 из которых наблюдались в течение 6 лет, продемонстрировано, что пациентки с ОА позвоночника имели более высокие значения МПК L1–L4 по сравнению с женщинами без ОА, но значения ТКИ в сравниваемых группах не различались ($p=0,70$) [46]. При этом была обнаружена отрицательная корреляция между ТКИ и МПК всех отделов, которая не зависела от возраста ($p<0,0001$), из чего следовало заключение о том, что наличие ОА не оказывало статистически значимого влияния на значение ТКИ, и его использование у женщин в постменопаузе с ОА позвоночника позволяет лучше прогнозировать переломы, чем МПК L1–L4 [46].

При РП может быть использовано определение ТКИ как дополнительный инструмент выявления пациентов с высоким риском ОП-переломов. Так, в небольшом исследовании при сравнении пациентов с РП с больными РА и здоровым контролем, сопоставимыми по возрасту и индексу массы тела, было установлено, что ТКИ у больных РП был значительно ниже (1,317), чем при РА (1,336) и в контроле (1,373) ($p<0,001$) [47]. Среди пациентов с РП было больше людей с переломами позвонков, имевших более низкие значения ТКИ, а многофакторный анализ показал, что более низкий ТКИ ассоциировался с переломами позвонков ($p=0,043$). Однако при интерпретации этих данных необходимо учитывать, что кумулятивная доза ГК в группе РП была намного выше, чем в группе РА, поэтому низкие значения ТКИ у этих больных могут быть обусловлены применением ГК.

Глюкокортикоиды

ГК являются неотъемлемой частью терапии ИВРЗ, а их негативное влияние на МПК и риск переломов хорошо известно, поэтому был проведен ряд исследований, чтобы оценить значение ТКИ у пациентов, получавших ГК.

Установлено, что на фоне длительного лечения ГК ТКИ был ниже. Так, К.А. Lee и соавт. [48] показали, что пациенты, длительно (в среднем в течение $3,9\pm 4,2$ года) получавшие низкие дозы ГК ($3,9\pm 1,9$ мг/сут.), имели более низкие значения ТКИ и МПК проксимального отдела бедренной кости в целом по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$), в отличие от МПК L1–L4, которая в этих группах не различалась. В группе лиц, получавших ГК, ТКИ $< 1,31$ позволял с более высокой чувствительностью выявлять пациентов с переломами позвонков и другими переломами (83,3 и 81,8% соответственно), чем МПК $\leq -2,5$ СО, соответствующая значениям ОП (61,1 и 59,1% соответственно).

В исследовании, включавшем пациентов с различными ИВРЗ (преимущественно с РА), получавших ГК не менее 3 мес., ТКИ был значительно ниже у больных с ОП, чем у пациентов без ОП [49]. Однако нарушение

костной микроархитектоники (ТКИ $< 1,23$) было выявлено у 30% пациентов с переломами, имевших МПК, не соответствующую ОП. В проведенном авторами многофакторном анализе только ТКИ и возраст были статистически значимо связаны с возникновением ОП-переломов, из чего они заключили, что ТКИ отражает влияние терапии ГК на качество кости лучше, чем МПК, определявшаяся с помощью DXA, и обеспечивает дополнительную информацию для выявления пациентов, наиболее предрасположенных к переломам [49].

Аналогичные результаты были представлены еще в нескольких работах. Так, при анализе данных 127 пациентов с ИВРЗ (большинство — с системными васкулитами), длительно получавших ГК, нарушение микроархитектоники костной ткани выявлено в 52% случаев, а низкий ТКИ при наличии переломов определялся значительно чаще, чем МПК, соответствующая ОП (76% и 38% — для позвонков; 69% и 36% — для периферических костей соответственно). ТКИ обладал лучшей способностью, чем МПК, выявлять пациентов с малотравматичными переломами, особенно позвонков (AUC=0,73) [50].

В другой работе при обследовании 279 пациентов с РА, получавших ГК, также были обнаружены значительно более низкие значения ТКИ у больных с переломами позвонков по сравнению с пациентами без них, при этом различий в значениях МПК L1–L4 между группами не было [24]. Эти наблюдения подтверждаются исследованиями, в которых сообщается, что ТКИ показывает более высокие значения площади под ROC-кривыми, чем МПК L1–L4 у пациентов с переломами позвонков, длительно получающих ГК [23, 47, 50].

Большое исследование, включавшее 37 176 пациентов из Manitoba BMD Registry, показало, что снижение ТКИ на 1 СО в группе пациентов, длительно получавших ГК, увеличивало риск основных ОП-переломов на 15% (OR=1,15), а FRAX, скорректированный с помощью ТКИ, показывал скромное, но статистически значимое улучшение прогнозирования основных ОП-переломов на 3,9% [51]. Таким образом, FRAX, скорректированный с помощью ТКИ, для пациентов, получающих ГК, является более приемлемым инструментом для прогнозирования переломов, чем обычный FRAX.

Заключение

ТКИ предоставляет дополнительную информацию о качестве костной ткани, характеризуя микроархитектуру трабекулярной кости, и является независимым предиктором переломов.

Как показывают одномоментные исследования, значения ТКИ у пациентов с ИВРЗ ниже, чем у здоровых людей, а его низкие значения связаны с более высокой частотой малотравматичных переломов. Лечение ГК у пациентов с ИВРЗ также связано со снижением ТКИ. Сочетание низкого ТКИ и МПК в остеопоротическом диапазоне позволяет с высокой специфичностью выявлять переломы у пациентов, получающих ГК.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что при ряде ИВРЗ ТКИ дает возможность прогнозировать переломы с большей точностью, чем МПК или алгоритм FRAX. В то же время на фоне лечения ГК точность прогнозирования новых переломов повышается при сочетании применении ТКИ и FRAX.

В немногочисленных исследованиях при РА, ССД и АС сообщалось о связи снижения ТКИ с активностью ИВРЗ, а при АС низкий ТКИ служил предиктором образования синдесмофитов.

В то же время в литературе мало данных о влиянии терапии ИВРЗ и антиостеопоротического лечения у пациентов с ИВРЗ на величину ТКИ и прогнозирование переломов. Также практически нет данных проспективных исследований, оценивающих факторы, влияющие на прогностическую значимость ТКИ у пациентов с ИВРЗ, в том числе получающих ГК. Таким образом, остается еще много нерешенных вопросов в отношении использования ТКИ при ИВРЗ, и необходимо дальнейшее изучение данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rotta D, Fassio A, Rossini M, Giollo A, Viapiana O, Orsolini G, et al. Osteoporosis in inflammatory arthritides: New perspective on pathogenesis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:613720. doi: 10.3389/fmed.2020.613720
- Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):34. doi: 10.1007/s11926-019-0836-7
- Jin S, Hsieh E, Peng L, Yu C, Wang Y, Wu C, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1263-1275. doi: 10.1007/s00198-018-4473-1
- Omar MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40:1881-1890. doi: 10.3899/jrheum.130032
- Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Демин НВ, Никитинская ОА. Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2021;15(1):32-37. [Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Demin NV, Nikitinskaya OA. The risk of fractures and the need for anti-osteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):32-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-32-37
- Bultink IEM, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:426-432. doi: 10.1097/BOR.0000000000000290
- Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(4):1413-1423. doi: 10.1007/s00198-015-3449-7
- van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: A systematic review. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1529-1535. doi: 10.1007/s10067-012-2018-0
- Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, Wordsworth P, Judge A, Javaid MK, et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(8):1770-1776. doi: 10.1002/jbmr.2217
- Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LC, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12930
- Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1108-1112. doi: 10.1001/archinte.164.10.1108
- Richards C, Leslie WD. Trabecular bone score in rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(4):81-87. doi: 10.1007/s11926-022-01062-w
- Лесняк ОМ (ред.). Остеопороз: руководство для врачей. М.:ГЭОТАР-Медиа;2016. [Lesnyak OM (ed.). Osteoporosis: A guide for physicians. Moscow:GEOTAR-Media;2016 (In Russ.)].
- Цориев ТТ, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(4):462-476. [Tsoriev TT, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Trabecular bone score – a non-invasive analytical method to evaluate bone quality based on routine dual-energy absorptiometry. Perspectives of its use in clinical practice *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):462-476 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476
- McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734
- Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Hans D, Lix LM. Change in trabecular bone score (TBS) with antiresorptive therapy does not predict fracture in women: The Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):618-623. doi: 10.1002/jbmr.3054
- Senn C, Gunther B, Popp AW, Perrelet R, Lippuner K. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: A 2-year open-label study. *Osteoporos Int*. 2014;25(7):1945-1951. doi: 10.1007/s00198-014-2703-8
- Bilezikian JP, Hattersley G, Fitzpatrick LA, Harris AG, Shevroja E, Banks K, et al. Abaloparatide-SC improves trabecular microarchitecture as assessed by trabecular bone score (TBS): A 24-week randomized clinical trial. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):323-328. doi: 10.1007/s00198-017-4304-9
- Krohn K, Schwartz EN, Chung YS, Lewiecki EM. Dual-energy X-ray absorptiometry monitoring with trabecular bone score: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):501-505. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.006
- Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):374-379. doi: 10.1016/j.jocd.2013.01.006
- Buehring B, Thomas J, Wittkämper T, Baraliakos X, Braun J. Evaluation of the trabecular bone score (TBS) in routine clinical care of patients with inflammatory rheumatic and non-inflammatory diseases: Correlation with conventional bone mineral density measurement and prevalence of vertebral fractures. *Z Rheumatol*. 2020;79(10):1067-1074. doi: 10.1007/s00393-020-00764-9
- Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2012;15(3):260-266. doi: 10.1016/j.jocd.2012.01.007

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы № 1021051403074-2.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

23. Kim D, Cho SK, Kim JY, Choi YY, Sung YK. Association between trabecular bone score and risk factors for fractures in Korean female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):540-545. doi: 10.3109/14397595.2015.1101212
24. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8661. doi: 10.1097/MD.00000000000008661
25. Tavassoli S, Rajaei A, Emam MM, Farsad F. Evaluating the value-added of the trabecular bone score in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Iran Med*. 2021;24(3):193-198. doi: 10.34172/aim.2021.30
26. Killinger Z, Gajdarova L, Kuzma M, Krajcovicova A, Brazdilova K, Jackuliak P, et al. Biologic treatment in comparison to methotrexate has positive effect on trabecular bone score in rheumatoid arthritis patients: 1-year follow-up. *Acta Clin Belg*. 2019;74(2):121-125. doi: 10.1080/17843286.2018.1512189
27. Toussirot E, Mourot L, Wendling D, Dumoulin G. Trabecular bone score in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and changes during long term treatment with TNF a blocking agents. *J Bone Miner Res*. 2012;27:381.
28. Ebina K, Hirao M, Hashimoto J, Hagihara K, Kashii M, Kitaguchi K, et al. Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab*. 2018;36(4):478-487. doi: 10.1007/s00774-017-0861-4
29. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A, et al. Trabecular bone score in female patients with systemic sclerosis: comparison with rheumatoid arthritis and influence of glucocorticoid exposure. *J Rheumatol*. 2015;42(2):228-235. doi: 10.3899/jrheum.140752
30. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, Serio C, et al. Correlation between bone quality and microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1548-1554. doi: 10.1093/rheumatology/kez130
31. Lescoat A, Leroy M, Coiffier G, Cazalets C, Belhomme N, Ballesterie A, et al. Bone mineral density and trabecular bone score assessment in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(5):105214. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105214
32. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Alessandri E, Patané M, Gotelli E, et al. Trabecular bone score and bone quality in systemic lupus erythematosus patients. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:574842. doi: 10.3389/fmed.2020.574842
33. Lai EL, Huang WN, Chen HH, Chen JP, Chen DY, Hsieh TY, et al. Degraded microarchitecture by low trabecular bone score is associated with prevalent vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):54. doi: 10.1007/s11657-020-00726-3
34. Palma-Sánchez D, Reyes García R, Haro Martínez A, Moreno Ramos M, Linares Ferrando LF. Is the trabecular bone score useful for assessing bone quality in patients with axial spondyloarthritis and syndesmophytes? *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220(2):94-99. doi: 10.1016/j.rce.2019.05.005
35. Boussoualim K, Amouzougan A, Pallot-Prades B, Denarié D, Collet P, Marotte H, et al. Evaluation of bone quality with trabecular bone score in active spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):727-731. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.006
36. Kang KY, Goo HY, Park SH, Hong YS. Trabecular bone score as an assessment tool to identify the risk of osteoporosis in axial spondyloarthritis: A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):462-469. doi: 10.1093/rheumatology/kez377
37. Żuchowski P, Dura M, Jeka D, Waszczak-Jeka M. The applicability of trabecular bone score for osteoporosis diagnosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2022;42(5):839-846. doi: 10.1007/s00296-022-05109-0
38. Nam SW, Sung YK, Kim D, Cho SK, Song Y, Choi YY, et al. The usefulness of trabecular bone score in patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med*. 2021;36(5):1211-1220. doi: 10.3904/kjim.2020.065
39. Richards C, Hans D, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS) predicts fracture in ankylosing spondylitis: The Manitoba BMD Registry. *J Clin Densitom*. 2020;23(4):543-538. doi: 10.1016/j.jocd.2020.01.003
40. Jung JY, Han SH, Hong YS, Park SH, Ju JH, Kang KY. Inflammation on spinal magnetic resonance imaging is associated with poor bone quality in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(5):829-835. doi: 10.1080/14397595.2018.1510877
41. Kang KY, Ju JH, Park SH, Hong YS. Longitudinal association between trabecular bone loss and disease activity in axial spondyloarthritis: A 4-year prospective study. *J Rheumatol*. 2020;47(9):1330-1337. doi: 10.3899/jrheum.190749
42. Caparbo VF, Furlam P, Saad CGS, Alvarenga JC, Aubry-Rozier B, Hans D, et al. Assessing bone impairment in ankylosing spondylitis (AS) using the trabecular bone score (TBS) and high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT). *Bone*. 2019;122:8-13. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.024
43. Kang KY, Chung MK, Kim HN, Hong YS, Ju JH, Park SH. Severity of sacroiliitis and erythrocyte sedimentation rate are associated with a low trabecular bone score in young male patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2018;45(3):349-356. doi: 10.3899/jrheum.170079
44. Колпаков КИ, Королёв МА, Лetyagina ЕА, Омельченко ВО. Изучение возможностей ТБС в оценке структурного прогрессирования у молодых мужчин с анкилозирующим спондилитом. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):75-76. [Kolpakov KI, Korolev MA, Letyagina EA, Omelchenko VO. Studying the possibilities of TBS in assessing structural progression in young men with ankylosing spondylitis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):75-76 (In Russ.)].
45. Jung JY, Kim MY, Hong YS, Park SH, Kang KY. Trabecular bone loss contributes to radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):827-833. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.07.009
46. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int*. 2014;25(6):1759-1764. doi: 10.1007/s00198-014-2685-6
47. Kim HA, Lee HY, Jung JY, Suh CH, Chung YS, Choi YJ. Trabecular bone score is a useful parameter for the prediction of vertebral fractures in patients with polymyalgia rheumatica. *J Clin Densitom*. 2020;23(3):373-380. doi: 10.1016/j.jocd.2019.05.006
48. Lee KA, Kim JS, Kim HJ, Kim HS. Discriminative ability of trabecular bone score over bone mineral density for vertebral and fragility fracture in patients treated with long-term and low-dose glucocorticoid. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(8):1053-1060. doi: 10.1111/1756-185X.14164
49. Nowakowska-Płaza A, Wroński J, Sudoł-Szopińska I, Głuszko P. Clinical utility of trabecular bone score (TBS) in fracture risk assessment of patients with rheumatic diseases treated with glucocorticoids. *Horm Metab Res*. 2021;53(8):499-503. doi: 10.1055/a-1528-7261
50. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Cid MC, et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1574-1580. doi: 10.1093/rheumatology/kez464
51. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV, Hans D, et al. In which patients does lumbar spine trabecular bone score (TBS) have the largest effect? *Bone*. 2018;113:161-168. doi: 10.1016/j.bone.2018.05.026

Козырева М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>
 Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>
 Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита

Т.В. Дубинина¹, И.З. Гайдукова^{2,3}, Н.А. Саблева⁴, К.В. Сапожников⁴,
В.Д. Соколова⁴, Д.Г. Толкачева⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
³СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30
⁴ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» 119571, Российская Федерация, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41

Цель исследования — сравнить клиническую и экономическую эффективность ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17 секукиумаба (СЕК), иксекизумаба (ИКСЕ), нетакимаба (НТК) в лечении взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) в рамках системы здравоохранения Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Исследование представляет собой субанализ ранее опубликованного систематического обзора и сетевого метаанализа, посвященного сравнительной оценке эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у взрослых пациентов с АС в РФ. Рассчитывалось число, которое необходимо пролечить (NNT, number needed to treat) для получения ответа на лечение BASDAI 50 и ASAS 20/40 за 16 недель применения СЕК, ИКСЕ, НТК. Определялся показатель стоимости ответа (CpR, cost per response) для каждого ГИБП за 16 недель и 1 год терапии. Дополнительно была проведена оценка финансового бремени наиболее экономически эффективных стратегий лечения АС на моделируемой популяции.

Результаты. Применение ИКСЕ, СЕК и НТК характеризуется необходимостью пролечить в среднем не более 3–5 пациентов для получения одного ответа на терапию ASAS 20/40, BASDAI 50 в зависимости от оцениваемого исхода. По результатам анализа CpR НТК является наиболее экономически эффективным ингибитором ИЛ-17 для лечения АС как в течение 16 недель, так и на протяжении 1 года.

Заключение. Полученные результаты позволяют сравнить эффективность ингибиторов ИЛ-17 с клинической и экономической точки зрения и могут быть использованы как при определении тактики лечения отдельных пациентов, так и на популяционном уровне — для обоснования решения о включении препарата в систему возмещения и последующей закупке.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, генно-инженерные биологические препараты, ингибитор интерлейкина 17, сетевой метаанализ

Для цитирования: Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Саблева НА, Сапожников КВ, Соколова ВД, Толкачева ДГ. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):594–601.

COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS OF INTERLEUKIN-17 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Tatiana V. Dubinina¹, Inna Z. Gaydukova^{2,3}, Natalia A. Sableva⁴, Kirill V. Sapozhnikov⁴,
Valeriia D. Sokolova⁴, Daria G. Tolkacheva⁴

Objective — to compare the clinical efficacy and cost-effectiveness of IL-17 inhibitors (SEC, IXE, NTK) in the treatment of adult patients with ankylosing spondylitis (AS) in the healthcare system of the Russian Federation.

Material and methods. The study is a sub-analysis of a previously published systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of biologics in adult patients with AS in the Russian Federation. NNT values were calculated for BASDAI 50 and ASAS 20/40 after 16 weeks of therapy for all studied drugs. CpR was estimated for each biologic after 16 weeks and one year of therapy. Additionally, we carried out an assessment of the financial burden of the most cost-effective strategies for the treatment of AS.

Results. The use of NTK is characterized by an average of no more than three patients needed to treat to achieve one ASAS 20/40 or BASDAI 50 response, while on IXE and SEC — no more than 4–5 patients need to be treated, depending on the estimated effectiveness criterion. According to CpR estimate, NTK is the most cost-effective IL-17 inhibitor for the treatment of AS, both after 16 weeks and after one year of therapy.

Conclusion. The obtained results make it possible to compare the effectiveness of IL-17 inhibitors from a clinical and economic points of view and can be used both in decision making process of treatment strategies for individual patients, and at the population level — when deciding on the reimbursement of drugs.

Key words: ankylosing spondylitis, genetically engineered biological agents, biologics, interleukin 17 inhibitor, network meta-analysis

For citation: Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, Sapozhnikov KV, Sokolova VD, Tolkacheva DG.

Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):594–601 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-601

³Saint Petersburg
Clinical Rheumatology
Hospital N 25
190068, Russian
Federation, Saint
Petersburg, Bolshaya
Podyacheskaya str., 30
⁴The Russian Presidential
Academy of National
Economy and Public
Administration
119571, Russian
Federation, Moscow,
Vernadskiy avenue, 82,
building 1

Контакты: Дубинина
Татьяна Васильевна,
tatiana-dubininina@mail.ru
Contacts:
Tatiana Dubinina,
tatiana-dubininina@mail.ru

Поступила 23.09.2022
Принята 01.11.2022

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) не только оказывает негативное влияние на пациента и его семью, но и сопровождается значительными экономическими потерями со стороны государства, так как поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста. В ходе естественного течения АС прогрессивно ухудшается качество жизни больных, ограничивается их повседневная активность, формируется стойкая и необратимая утрата функций опорно-двигательного аппарата, которая в конечном счете приводит их к инвалидизации [1]. Экономическое бремя АС за 2019 г. составило 21,9 млрд руб. на популяцию или 395,5 тыс. руб. на 1 пациента. При этом основную часть затрат (60%) в структуре экономических потерь формировал недополученный валовый внутренний продукт за счет снижения трудоспособности пациентов, а косвенные затраты составляли 17,2 млрд руб. [2].

Для сохранения качества жизни и трудоспособности пациентов с АС необходимы ранняя диагностика и своевременное назначение адекватной терапии. В настоящее время врачи обладают широким спектром лекарств, направленных не только на подавление воспаления, но и на торможение структурных изменений позвоночника и периферических суставов. Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) является одним из наиболее эффективных способов достижения вышеуказанных целей. На сегодняшний день для терапии АС используют две сопоставимые по эффективности [3–5] группы ГИБП – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α) – адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт – и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17 (иИЛ-17): нетакимаб (НТК), секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКСЕ).

Первыми ГИБП, рекомендованными для лечения АС, были иФНО- α . Несмотря на их успешное применение, в целом ряде случаев они не позволяли достигать целей лечения – ремиссии или низкой активности [6]. Адекватной альтернативой иФНО- α как при первичном назначении, так и в случае развития резистентности к ним стали иИЛ-17. Ввиду относительно недавнего появления иИЛ-17 в реальной практике проведение сравнительного анализа их клинической и экономической эффективности представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить клиническую и экономическую эффективность ингибиторов ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб) при лечении взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом в рамках системы здравоохранения Российской Федерации.

Материалы и методы

На предыдущих этапах были проведены систематический обзор и сетевой метаанализ публикаций, посвященных изучению ГИБП для лечения АС, зарегистрированных в России [7]. Настоящее исследование является субанализом полученных данных со сравнительной оценкой клинической эффективности иИЛ-17.

Критерием, позволяющим получить информацию по соотношению «цена – качество», является число, которое необходимо пролечить (NNT, number needed to treat). Указанный показатель отражает количество пациентов, которое необходимо пролечить для предотвращения одного отрицательного исхода или достижения одного благоприятного исхода относительно референтного препарата или плацебо. В рамках анализа экономической эффективности NNT используется показатель затрат на получение ответа на терапию (CpR, cost per response), который представляет собой стоимость лечения одного больного до достижения им соответствующего клинического исхода.

Для расчета NNT необходима оценка бинарных исходов АС, к которым относятся ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) 20/40 и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 50 [8–10]:

- ASAS 20 – это улучшение не менее чем на 20% и не менее чем на 1 пункт по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10 как минимум в трех доменах ASAS из четырех: оценка боли и оценка активности заболевания пациентом по ЧРШ; оценка функциональных нарушений по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index); оценка активности АС по индексу BASDAI; среднее значение 5 и 6 вопросов. При этом в оставшемся домене не должно быть ухудшения.

- ASAS 40 – это улучшение не менее чем на 40% и не менее чем на 2 пункта по ЧРШ от 0 до 10 как минимум в трех доменах ASAS из четырех без ухудшения в оставшемся домене.

- BASDAI – это индекс активности АС. В рамках данной статьи рассмотрена доля пациентов, достигших улучшения минимум на 50% по данному индексу.

Указанные исходы по своему содержанию являются положительными, поэтому более низкое значение NNT говорит о более высокой эффективности лекарственного препарата (ЛП) [11, 12].

Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА, European Medicines Agency), критерии ответа на лечение ASAS 20/40 включены в клинические исследования в качестве основных показателей эффективности для большинства ЛП,

применяемых при АС [13–16]. В то же время для решения вопроса о продолжении терапии в качестве одного из основных критериев эффективности иФНО-α ASAS рекомендует использовать критерий BASDAI 50 [17].

Как было указано выше, в настоящем исследовании использовались результаты систематического обзора и сетевого метаанализа [7], которые были подготовлены в соответствии с устоявшейся практикой выполнения таких работ [18]. Поиск литературы для систематического обзора проводился в базах данных PubMed и Embase. Включались публикации по рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) II и III фаз, в которых оценивалась эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных в РФ для взрослых пациентов с АС (поиск обновлен 29 сентября 2020 г.). В систематический обзор вошли 15 плацебо-контролируемых РКИ и одно РКИ, в котором сравнивались два ГИБП.

В рамках субанализа были отобраны только исследования, в которых изучались результаты применения препаратов из группы иИЛ-17: НТК, СЕК, ИКСЕ. Они зарегистрированы в РФ в следующих дозировках:

- НТК: 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) 1 раз в неделю на 0-й, 1-й и 2-й неделях; затем 1 раз каждые 2 недели.
- СЕК: 150 мг подкожно в качестве начальной дозы на 0-й, 1-й, 2-й и 3-й неделях; затем эта доза вводится ежемесячно в качестве поддерживающей, начиная с 4-й недели.
- ИКСЕ: 80 мг каждые 4 недели.

Сеть доказательств (рис. 1) в данном случае представляла собой только не прямые сравнения между препаратами с якорем в виде плацебо (ПЛБ).

Синтез доказательств проведен с помощью частотных сетевых метаанализов в RStudio v. 4.1.3 (RStudio, США) в пакетах meta и netmeta. Перед выбором параметров модели (fixed/random effects) оценивались гетерогенность и несогласованность по критериям I² и Q. С учетом малого числа степеней свободы и большого разброса значений гетерогенности было принято решение применить модель сетевого метаанализа со случайными эффектами. Оценивался эффект препарата по сравнению с ПЛБ для исходов ASAS 20/40 и BASDAI 50. Для получения целевого показателя – NNT – в качестве размера эффекта

использовалась разность рисков наступления исходов (RD, risk difference) и ее 95%-й доверительный интервал (ДИ). Так как исходы ASAS 20/40 и BASDAI 50 являются положительными (т. е. целевыми для назначаемой терапии), положительное значение RD и границ ее ДИ у ЛП по сравнению с ПЛБ рассматривалось как положительный результат (benefit). Если RD (нижняя граница ее ДИ) была отрицательной, делалось заключение об отрицательном результате (harm).

NNT рассчитывалось по формуле (1):

$$NNT = \frac{1}{|RD|}; RD = P_{\text{ТЕСТ}} - P_{\text{КОНТРОЛЬ}} \quad (1),$$

где: NNT – число, которое необходимо пролечить (number needed to treat); RD – разность рисков наступления исходов (risk difference); P_{ТЕСТ} – величина риска в основной группе; P_{КОНТРОЛЬ} – величина риска в контрольной группе.

Аналогичным образом рассчитывались границы ДИ NNT на основании ДИ RD. Результат считался статистически значимым, если ДИ NNT не содержал нуля. Интерпретация NNT при положительных значениях как центральной тенденции, так и обеих границ ДИ была идентична RD. При отрицательных значениях границы ДИ делалось заключение о «разорванном ДИ» NNT и уходом границы ДИ из области положительного эффекта в область отрицательного. При этом приводился ДИ с обеими положительными границами и соответствующими пометками «benefit»/«harm». Подробно особенности ДИ у NNT описал D.G. Altman [19].

На следующем этапе для всех оцениваемых ГИБП вычислялась CpR за 16 недель и 1 год терапии на основе полученных значений NNT. Несмотря на то, что в РКИ применение ПЛБ ограничено по времени, не позволяет сравнить клиническую эффективность препаратов и рассчитать NNT за более длительный период времени, для экономической оценки стоимости одного года лечения предполагалось, что краткосрочные ответы на терапию сохраняются до конца года.

Данные о предельных отпускных ценах были получены из Государственного реестра предельных отпускных

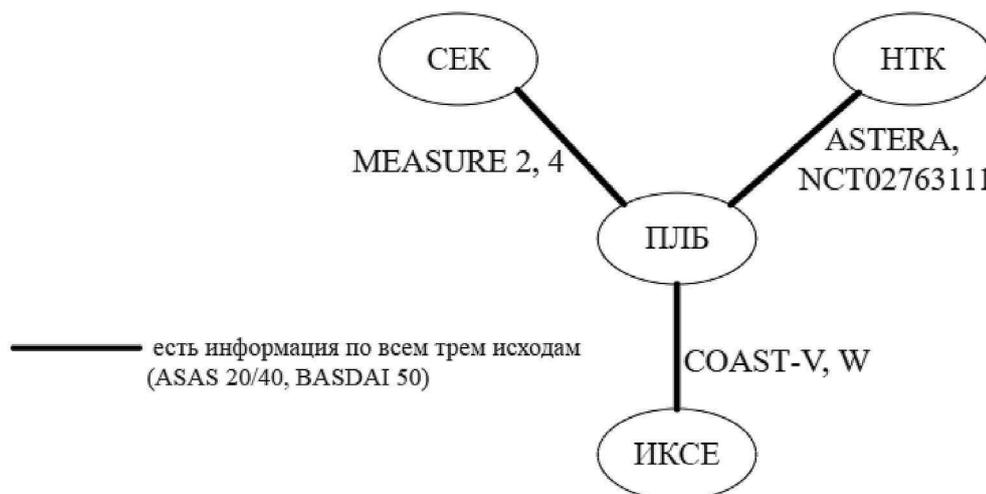


Рис. 1. Сеть доказательств в рамках субанализа по ингибиторам ИЛ-17: СЕК – секукинумаб; НТК – натакимаб; ПЛБ – плацебо; ИКСЕ – иксекизумаб

цен на 01.06.2022 с учетом НДС в размере 10% [20]. В расчетах также учтены число введений и затраты на лекарственную терапию для 16 недель и 1 года терапии с индукцией в соответствии с российскими инструкциями по медицинскому применению.

В рамках достижения поставленной цели был проведен анализ влияния на бюджет на моделируемой популяции, который учитывал данные СрR за годовой курс терапии с индукцией для каждого ГИБП. На следующем этапе был проведен расчет затрат на популяцию отдельно для каждого ЛП. Экономия рассчитывалась путем оценки разницы затрат между ГИБП. Затем было изучено, какое дополнительное количество пациентов можно пролечить на сэкономленный бюджет.

Результаты исследования

По результатам обобщения эффектов все иИЛ-17 показали сопоставимые результаты по частоте ответов на лечение ASAS 20/40 и BASDAI 50 (рис. 2–4).

Для получения одного ответа на терапию по всем трем критериям (ASAS 20/40 и BASDAI 50) НТК необходимо пролечить в среднем не более 3 пациентов, ИКСЕ – не более 4–5. Для получения одного ответа ASAS 20 на СЕК – не более 4 пациентов, а для ASAS 40 и BASDAI 50 – не более 5.

Разница на 1 или 2 единицы NNT может показаться незначительной, тем не менее, различие $\pm 0,5$ единиц NNT считается клинически значимым [21–24], особенно с учетом стоимости одной упаковки ЛП, которая является достаточно высокой для группы ГИБП.

Следующим этапом стал расчет показателя СрR за 16 недель и 1 год терапии. Среди анализируемых ЛП средние затраты на получение одного ответа оказались наименьшими для НТК. Так, установлено, что для получения ответа ASAS 20 и ASAS 40 через 16 недель на СЕК требуется более чем в 2 раза больше затрат по сравнению с НТК. Лечение ИКСЕ также было дороже в 1,5–2 раза. Стоимость получения ответа BASDAI 50 для НТК была меньше, чем у ИКСЕ и СЕК. Результаты представлены в таблице 1.

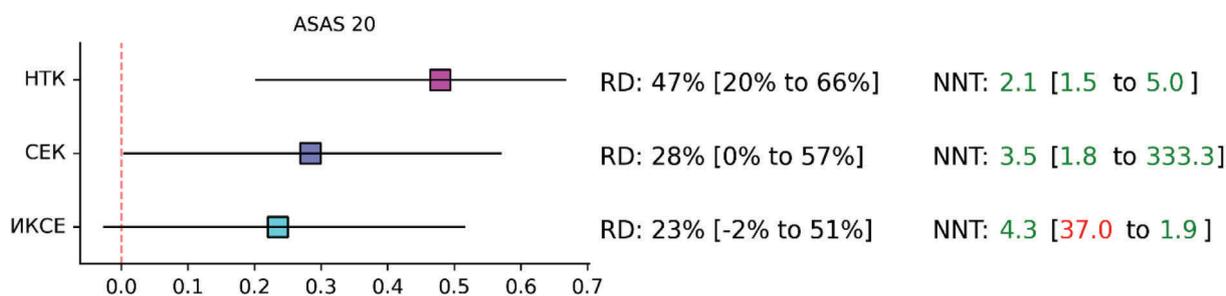


Рис. 2. Результат сравнительной оценки эффективности нетакимаба (НТК), секукинумаба (СЕК) и иксекизумаба (ИКСЕ) для ASAS 20: отрицательные нижние границы доверительных интервалов для NNT помечены красным (harm!) и подразумевают наличие разрыва интервала значений NNT

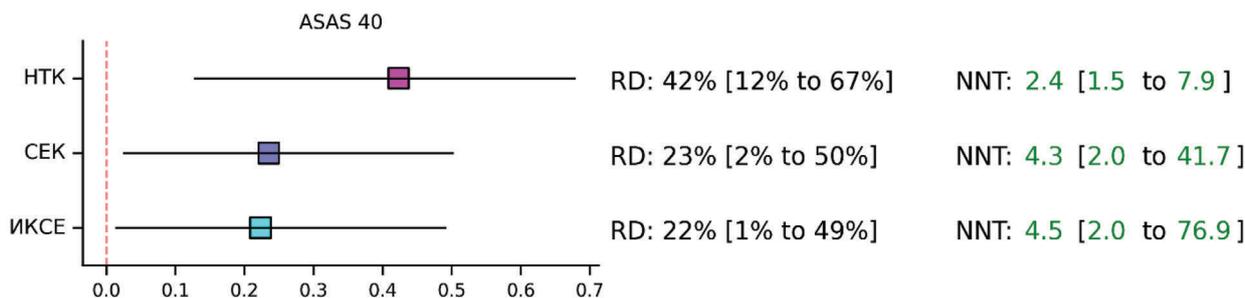


Рис. 3. Результат сравнительной оценки эффективности нетакимаба (НТК), секукинумаба (СЕК) и иксекизумаба (ИКСЕ) для ASAS 40

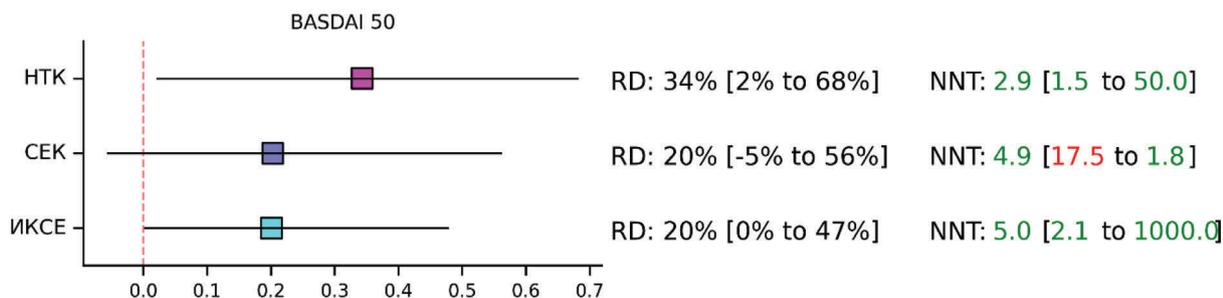


Рис. 4. Результат сравнительной оценки эффективности нетакимаба (НТК), секукинумаба (СЕК) и иксекизумаба (ИКСЕ) для BASDAI 50: отрицательные нижние границы доверительных интервалов для NNT помечены красным (harm!) и подразумевают наличие разрыва интервала значений NNT

Таблица 1. Оценка СрR для ингибиторов ИЛ-17

Ответы	Длительность терапии	Препарат	СрR, тыс. руб.
ASAS 20	16 недель	НТК	400
		ИКСЕ	900
		СЕК	900
	1 год	НТК	1100
		ИКСЕ	2900
		СЕК	2100
ASAS 40	16 недель	НТК	500
		ИКСЕ	900
		СЕК	1100
	1 год	НТК	1300
		ИКСЕ	3000
		СЕК	2600
BASDAI 50	16 недель	НТК	600
		ИКСЕ	1000
		СЕК	1300
	1 год	НТК	1600
		ИКСЕ	3400
		СЕК	3000

Примечание: СрR – затраты на получение ответа на терапию (cost per response); ASAS – Assessment of Spondyloarthritis International Society; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; НТК – нетакимаб; ИКСЕ – иксекизумаб; СЕК – секукиумаб

Показатель средних затрат на получение ответа (СрR) используется для сравнения экономической эффективности применения разных ЛП. За счет разницы в затратах на получение ответа одним из ЛП можно пролечить большее число пациентов без изменения общего бюджета на терапию. В качестве примера проведена оценка числа больных, которых можно пролечить на бюджет, выделенный на лечение 100 пациентов препаратом с наибольшим СрR. Результат данной оценки для иИЛ-17 в виде числа лиц, которых можно пролечить дополнительно (свыше 100), представлен на рисунке 5.

В случае фиксированного бюджета при выборе НТК для получения ответа ASAS 20/40 в течение года на сэкономленные средства можно пролечить порядка

100 пациентов по сравнению с затратами на СЕК. За счет разницы в цене между данными препаратами получение ответа ASAS 20/40 в течение 16 недель за те же средства будет доступно также более чем 100 больным. Аналогичным образом экономическая эффективность НТК превышает таковую у ИКСЕ: и для 16 недель, и для 1 года терапии для ответа ASAS 20/40 экономия бюджета позволит пролечить дополнительно около 100 пациентов. Выгода от применения НТК для достижения BASDAI 50 за 16 недель и за 1 год терапии составляет 116 и 87 пациентов соответственно по сравнению с СЕК, 86 и 98 больных соответственно – по сравнению с ИКСЕ.

Обсуждение результатов

Ингибиторы ИЛ-17 занимают одно из ведущих мест среди ЛП, применяющихся для лечения иммуновоспалительных заболеваний. При этом прямых сравнительных РКИ между различными иИЛ-17 не проводилось. Все имеющиеся данные о сравнительной эффективности иИЛ-17 основаны на непрямых сравнениях в рамках сетевых метаанализов [25–27], что подразумевает наличие ряда допущений. Ограничены наши знания об эффективности иИЛ-17 и малым сроком их применения в реальной клинической практике. Так, СЕК был зарегистрирован в 2016 г., а НТК – в 2019 г. При этом собственные результаты показали, что все сравниваемые ЛП имели равную клиническую эффективность, но НТК показал наилучшее сочетание цены и клинической эффективности среди зарегистрированных в РФ иИЛ-17.

Полученные данные не противоречат результатам сравнительной оценки клинической эффективности НТК при других иммуновоспалительных заболеваниях [26–28] и могут быть соотнесены с ранее опубликованными результатами РКИ [29, 30] и марковским моделированием [31] экономического эффекта НТК по сравнению с другими препаратами. По результатам недавно опубликованного систематического обзора [26], НТК показал высокую эффективность в достижении целевых клинических исходов у больных псориазом по сравнению с ПЛБ, что поставило его в один ряд с ИКСЕ и СЕК. В исследовании Д.Г. Толкачевой и соавт. [27], выполненном в 2021 г.,

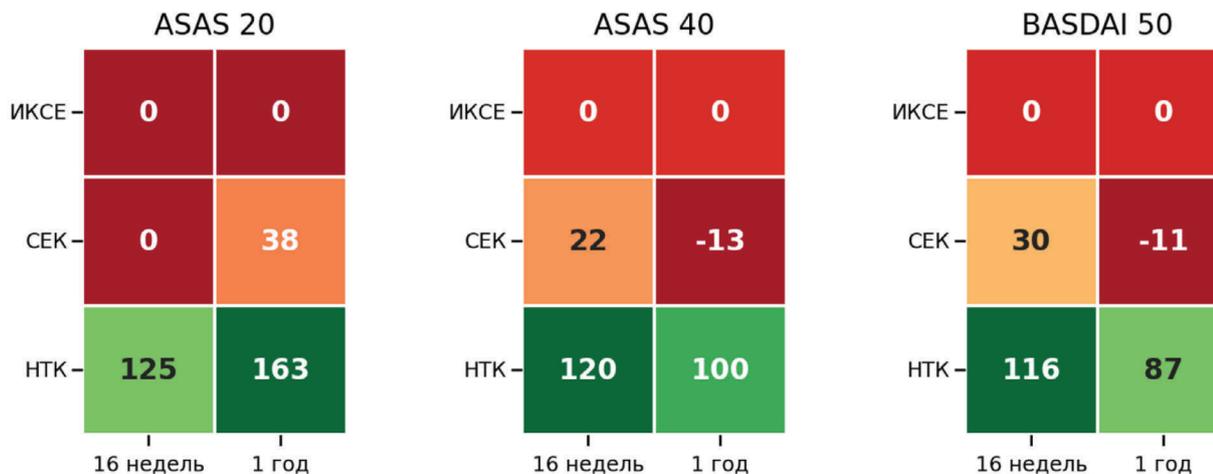


Рис. 5. Число больных, дополнительно пролеченных ингибиторами ИЛ-17 из расчета на 100 пациентов: ИКСЕ – иксекизумаб; СЕК – секукиумаб; НТК – нетакимаб

НТК показал не меньшую эффективность по сравнению с другими иИЛ-17 в терапии псориатического артрита.

Отсутствие статистически значимых различий у СЕК по достижению BASDAI 50 и ИКСЕ по достижению ASAS 20 обусловлено ограничениями настоящего исследования, приведенными ниже, и не говорит о фактическом отсутствии эффекта. Напротив, их эффективность подкреплена реальной клинической практикой. Следует учесть и ограниченный размер накопленной доказательной базы эффективности НТК по сравнению с якорем (ПЛБ), отсутствием прямых сравнений его с другими ЛП. Вместе с тем наличие полного цикла производства НТК в РФ, а также его высокая клинико-экономическая эффективность открывают перед ним определенные перспективы при лечении взрослых пациентов с АС.

К ограничениям проведенного исследования следует отнести то, что настоящий анализ NNT основан на опубликованных данных из РКИ, поэтому набор больных может не полностью отражать профиль пациентов, наблюдаемых в реальной клинической практике. В частности, во всех включенных исследованиях была смешанная популяция пациентов, как получавших, так и не получавших ранее ГИБП (за исключением исследования COAST W, в котором популяция представлена только больными, получавшими в анамнезе ГИБП).

Несмотря на мировое признание сетевого метаанализа как одного из основных инструментов доказательной медицины, в основе указанного статистического метода лежат непрямые сравнения, а значит, он более чувствителен к различным искажениям включенных в него РКИ. Этот факт подтверждается результатами анализа чувствительности. Вместе с тем использованный сетевой метаанализ [7] представляет собой наиболее корректное из доступных сравнительных исследований эффективности ГИБП у пациентов с активным АС в РФ.

Лечение больных активным АС только ПЛБ неэтично [32, 33], поэтому в РКИ, помимо изучаемых ЛП и ПЛБ, применялись нестероидные противовоспалительные препараты, базисные противовоспалительные препараты, например, сульфасалазин или метотрексат, а также глюкокортикоиды, что определило необходимость использования нами модели со случайными эффектами при метаанализе.

Несмотря на значительное улучшение качества жизни пациентов с АС при лечении ГИБП [25], в текущий

анализ оценка динамики этого показателя на фоне терапии не вошла. Мы применили общепринятые критерии оценки эффективности лечения ASAS 20/40 и BASDAI 50, понимая, что бинарные исходы являются основой для вычисления разницы рисков, NNT и CrP.

Наконец, при определении экономической эффективности мы не учитывали прямые медицинские затраты, связанные с госпитализацией и посещениями врача, так как все ЛП вводятся подкожно и в большинстве случаев не требуют стационарного лечения. Также мы не включали в анализ затраты на купирование нежелательных явлений, в связи с тем, что по результатам сетевого метаанализа [7], все рассматриваемые ГИБП обладали сопоставимым профилем безопасности, а данные по сравнению безопасности всех оцениваемых ГИБП в течение года терапии отсутствуют. В нашей работе не учитывалась выживаемость терапии, т. к. все изучаемые препараты применяются относительно недавно, и данные по их выживаемости в настоящее время накапливаются [25].

Заключение

По результатам проведенного исследования было установлено, что все иИЛ-17 обладают сопоставимой высокой клинической эффективностью в лечении АС, при этом НТК отличается наименьшим показателем средних затрат на достижение одного ответа (CrP). Полученные результаты могут быть использованы как в процессе определения тактики лечения отдельных пациентов, так и на популяционном уровне при решении вопроса о включении ЛП в систему возмещения и последующей закупке.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ли́ла АМ, Древалёв РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2018;12(3):112-119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-119 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
2. Ли́ла АМ, Дубинина ТВ, Древалёв РО, Лапшина СА, Заботина АН. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2022;16(1):20-25. [Lila AM, Dubinina TV, Dreval RO, Lapschina SA, Zabolina AN. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25
3. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: Understanding the disease and management. *F1000Res*. 2018;7:1000 Faculty Rev-1512. doi: 10.12688/f1000research.14956.1
4. Эрдес ШФ. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита/анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):94-105. [Erdes ShF. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):94-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105
5. Katsevman GA, Mariscal G, Barrios C, Domenech-Fernández P, Zieminski C, Bhatia S. Efficacy and safety of anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Monoclonal Antib Immunodiagn Immunother*. 2020;39(5):160-166. doi: 10.1089/mab.2020.0022

6. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4
7. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД, Младов ВВ, Толкачева ДГ. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):646-657. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, Mladov VV, Tolkacheva DG. Effectiveness and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments approved in the Russian Federation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):646-657 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-646-657
8. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-2291.
9. Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum.* 2004;51:316-320. doi: 10.1002/art.20414
10. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:133-141.
11. Zhang Z, Ambrogi F, Bokov AF, Gu H, de Beurs E, Eskaf K. Estimate risk difference and number needed to treat in survival analysis. *Ann Transl Med.* 2018;6(7):120. doi: 10.21037/atm.2018.01.36
12. Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract.* 2013;67(5):407-411. doi: 10.1111/ijcp.12142
13. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al.; MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-2548. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
14. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1557-1562. doi: 10.1136/ard.2004.035105
15. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4005-4014. doi: 10.1002/art.23044
16. van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1498-1509. doi: 10.1093/rheumatology/kex174
17. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al.; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):817-824. doi: 10.1136/ard.62.9.817
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 6.3 (updated February 2022).* Cochrane;2022. URL: www.training.cochrane.org/handbook (Accessed: 1st June 2022).
19. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ.* 1998;317(7168):1309-1312. doi: 10.1136/bmj.317.7168.1309
20. Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicines (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Price-Lims.aspx> (Accessed: 1st June 2022).
21. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain.* 2008;9(2):105-121. doi: 10.1016/j.jpain.2007.09.005
22. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med.* 1997;126:712-720. doi: 10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00007
23. Citrome L. Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117:412-419. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01194.x
24. Kim D, Kim H, Cho S, Park MC. A cost per responder analysis of secukinumab vs adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis from the Korean perspective. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(9):1630-1637. doi: 10.1111/1756-185X.13635
25. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ.* 2006;333:581-585. doi: 10.1136/bmj.38954.689583.DE
26. D'Angelo S, Malavolta N, Scambi C, Salvarani C, Caso F, Tirri E, et al. Quality of life and therapeutic management of axial spondyloarthritis patients in Italy: A 12-month prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):961-969. doi: 10.55563/clinexprheumatol/dz0xrd
27. Соколова ВД, Саблева НА, Младов ВВ, Толкачева ДГ. Эффективность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации: обновление систематического обзора. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022;15(1):131-144. [Sokolova VD, Sableva NA, Mladov VV, Tolkacheva DG. The effectiveness of targeted medications in the treatment of adult patients with moderate and severe vulgar psoriasis in the Russian Federation: Updating a systematic review. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2022;15(1):131-144 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.128
28. Толкачева ДГ, Младов ВВ, Соколова ВД. Эффективность генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов, зарегистрированных в России для терапии взрослых пациентов с активным псориатическим артритом: систематический обзор и сетевой метаанализ. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2021;43(2):51-66. [Tolkacheva DG, Mladov VV, Sokolova VD. The effectiveness of genetically engineered biological and targeted synthetic drugs registered in Russia for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Medical technologies. Assessment and Choice.* 2021;43(2):51-66 (In Russ.)]. doi: 10.17116/medtech20214302151
29. Рудакова АВ, Толкачева ДГ, Соколова ВД. Фармакоэкономические аспекты терапии псориатического артрита среднетяжелой и тяжелой степени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021;14(2):116-123. [Rudakova AV, Tolkacheva DG, Sokolova VD. Pharmacoeconomical aspects of the therapy of moderate and severe psoriatic arthritis. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021;14(2):116-123 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.095
30. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология.* 2020;14(4):39-49. [Mazurov VI, Erdes SF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: Results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern*

- Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39-49 (In Russ.].
doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
31. Древалъ РО. Клинико-экономическое исследование применения генно-инженерных биологических препаратов у взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. *Современная ревматология*. 2021;15(1):128-135. [Dreval RO. Cost-effectiveness study of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with active ankylosing spondylitis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):128-135 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-128-135
 32. Худоногов ИЮ, Тегза ВЮ, Баканев ОЮ, Корин ВВ, Сапожников КВ, Колоярлов СН. О мотивационных критериях качества медицинской помощи. *Экономика, менеджмент и маркетинг в военном и гражданском здравоохранении: Материалы Всероссийской конференции*. 2014: 39-44. [Khudonogov IYu, Tegza VYu, Bakanev OYu, Korin VV, Sapozhnikov KV, Koloyarov SN. On motivational criteria for the quality of medical care. *Economics, management and marketing in military and civil health care: Proceedings of the All-Russian conference*. 2014: 39-44 (In Russ.)].
 33. Паулов АА, Парфенов СА, Петрова ПВ. Роль оценки коморбидности при проведении медико-социальной экспертизы. *Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: Материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей*. 2022; XXV: 397-398. [Paulov AA, Parfenov SA, Petrova PV. The role of comorbidity assessment in the course of medical and social expertise. *Fundamental science and clinical medicine – man and his health: Proceedings of the XXV International medical and biological conference of young researchers*. 2022; XXV: 397-398 (In Russ.)].

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

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

Саблева Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

Сапожников К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Соколова В.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-4852>

Толкачева Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

Особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой в Республике Казахстан

Б.Г. Исаева¹, Е.А. Асеева², М.М. Сапарбаева¹, С.М. Исаева¹, М.М. Кулшыманова¹, Ш.М. Кайыргали³, А.С. Аманжолова¹, М.П. Бижанова¹, М.Б. Калыкова³, С.К. Соловьев², Н.С. Ахтаева¹

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» 005012, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ГКП на ПХВ «Городской ревматологический центр» Управления здравоохранения города Алматы 055556, Казахстан, Алматы, ул. Айтеке би, 116

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University 005012, Kazakhstan, Almaty, Tole Bi str., 94
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³City Rheumatological Center 055556, Kazakhstan, Almaty, Ayteke Bi str., 116

Контакты: Исаева Бакытшолпан Габдулхакимовна, sholpan_issa@mail.ru
Асеева Елена Александровна, eaasseeva@mail.ru
Contacts: Bakytsholpan Issayeva, sholpan_issa@mail.ru
Elena Aseeva, eaasseeva@mail.ru

Поступила 26.07.2022
Принята 01.11.2022

Цель исследования — оценить особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в Республике Казахстан.

Материал и методы. В исследование включено 102 пациента с достоверной СКВ по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics; 2012). Активность болезни оценивалась по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000); необратимые повреждения органов — по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology; 2000). Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS 13 (IBM Corp., США). Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, с ненормальным — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты и обсуждение. Среди включенных в исследование пациентов преобладали женщины (98%), преимущественно азиатки (83,33%), молодые (средний возраст — $33,85 \pm 10,58$ года) с медианой длительности заболевания 5 [2; 9] лет, с высокой (30,8%) и очень высокой (39,2%) активностью (среднее значение SLEDAI-2K — $17,64 \pm 8,80$ балла). Дебют болезни в подростковом возрасте имели 18,6% пациентов. Отмечались следующие клинические проявления болезни: поражение кожи (острое активное или хроническое) — в 98% случаев, поражение суставов — в 79,4%, нерубцовая алопеция — в 75,5%, нейропсихические нарушения — в 49%, поражение слизистых оболочек — в 46,1%, гематологические проявления — в 54,9%, иммунологические нарушения — в 100%. ИП был низким у 20,6%, средним — у 59,8%, высоким — у 9,8% пациентов; повреждения отсутствовали в 9,8% случаев. У 93,1% пациентов выявлены факторы риска неблагоприятного исхода (ФРНИ). Оценка КЖСЗ у больных СКВ показала значительное снижение по всем шкалам. Коррекция программы лечения с учетом ФРНИ заключалась в усилении терапии с назначением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Заключение. СКВ — социально значимое заболевание в Казахстане с высоким приростом заболеваемости — 101% за 10 лет (2009–2018 гг.). Среди больных СКВ преобладают лица молодого возраста и женского пола. Длительность заболевания до верификации диагноза СКВ достигает 5 лет. Поражение органов уже в дебюте заболевания и наличие ФРНИ болезни выявлено у 93,1% пациентов, что свидетельствует о тяжести течения СКВ и требует ранней диагностики, адекватного патогенетического лечения и назначения ГИБП.

Ключевые слова: системная красная волчанка, индекс активности, индекс повреждения, факторы риска неблагоприятных исходов, патогенетическая терапия

Для цитирования: Исаева БГ, Асеева ЕА, Сапарбаева ММ, Исаева СМ, Кулшыманова ММ, Кайыргали ШМ, Аманжолова АС, Бижанова МП, Калыкова МБ, Соловьев СК, Ахтаева НС. Особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой в Республике Казахстан. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):602–611.

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, COURSE, OUTCOMES AND HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Bakytsholpan G. Issayeva¹, Elena A. Aseeva², Maira M. Saparbayeva¹, Samal M. Issayeva¹, Moldir M. Kulshymanova¹, Sharbanu M. Kaiyrgali³, Ainash S. Amanzholova¹, Maira P. Bizhanova¹, Maisa B. Kalykova³, Sergey K. Solovyev², Nazgul S. Akhtaeva¹

Objective — to evaluate the features of clinical manifestations, course, outcomes and quality of life related to health in patients with systemic lupus erythematosus in the Republic of Kazakhstan.

Patients and methods. The study included 102 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with a reliable diagnosis according to SLICC (2012). Disease activity was assessed by the SLEDAI 2K index, organ damage (IOD) by SLICC/ACR (2000). Statistical processing was carried out using SPSS 13 software (IBM Corp., USA). Variables with a parametric distribution are presented as $M \pm SD$, nonparametric — as a median (Me) [25th; 75th percentile].

Results and discussion. The cohort was dominated by female patients (98%), Asians (83.33%), young patients (33.85 ± 10.58 years) with a disease duration of 5 [2; 9] years with high (30.8%) and very high (39.2%) degree of activity (SLEDAI-2K — 17.64 ± 8.80 points). The debut of the disease was in 18.6% of patients in adolescence, it was characterized by an unfavorable course. Clinical manifestations of the disease: skin lesions (acute active and chronic forms) (98%), joints (79.4%), non-scarring alopecia (75.5%), neuropsychiatric disorders (49%), mucous membranes (46.1%),

hematological (54.9%) and immunological disorders (100%). IOD: low – in 20.6%, medium – in 59.8%, high – in 9.8% of patients, 0 – in 9.8%, Risk factors for poor outcome were in 93.1% of patients. Assessment of health-related quality of life (HRQOL) in SLE patients showed a significant decrease on all scales. Correction of the treatment program, taking into account the factors of adverse outcome (FRNI), consisted in strengthening therapy with the inclusion of genetically engineered biological drugs (GEBP).

Conclusion. SLE is a socially significant disease in Kazakhstan with a high incidence rate (101%) over 10 years (2009–2018). The cohort of SLE patients is dominated by young people, females. The duration of the disease is up to 5 years with a delayed verification of the diagnosis of SLE. Organ damage is already in the onset of the disease and the presence of FRNI of the disease in 93.1% of patients, which indicates the severity of the course, which requires early diagnosis and active involvement of pathogenetic treatment, including GEBP.

Key words: systemic lupus erythematosus, activity index, damage index, risk factors for adverse outcomes, pathogenetic therapy

For citation: Issayeva BG, Aseeva EA, Saparbayeva MM, Issayeva SM, Kulshymanova MM, Kaiyrgali SM, Amanzholova AS, Bizhanova MP, Kalykova MB, Solovyev SK, Akhtaeva NS. Features of clinical manifestations, course, outcomes and health related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus in the Republic of Kazakhstan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):602–611 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-602-611

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1–2]. Анализ показателей заболеваемости СКВ в Казахстане за 10 лет (2009–2018 гг.) выявил увеличение числа больных более чем в два раза (на 101%). Распространенность СКВ составила 24,7 на 100 тыс. населения (2018 г.), что ниже показателей других стран с преобладающим азиатским населением или в сравнении с азиатскими группами [3–8]. Болезнь поражает преимущественно молодых женщин, отличается множеством различных клинических проявлений, создающих трудности для ранней диагностики и лечения [2, 3, 9]. Неблагоприятный исход у пациентов с СКВ зависит от тяжести волчаночного нефрита (ВН), поражения центральной нервной системы (ЦНС), присоединения необратимых повреждений внутренних органов (НПО), развития инфекции и сердечно-сосудистых осложнений [10–16]. Течение СКВ у азиатов характеризуется ранним поражением почек и высокой летальностью при развитии почечной недостаточности [8, 14]. Длительность СКВ до установления диагноза >1 года, развитие ВН, высокая активность заболевания с поражением жизненно важных органов и систем считаются предикторами ранней смертности при СКВ [14]. На выживаемость пациентов с СКВ могут влиять пол, возраст, социальный статус и этническая принадлежность [10–23]. В настоящее время проведена оценка безопасности и эффективности определенных программ терапии, разработана стратегия «Лечение до достижения цели» (T2T, «treat-to-target»), тактика ведения больных СКВ с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на фоне стандартной терапии [24–30]. Изучение особенностей течения болезни и мониторинг пациентов проводились в рамках совместного регистра РЕНЕС-САНС в Евразийской (русская, киргизская, казахская) когорте пациентов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Российская Федерация), на кафедре ревматологии Казахского НМУ им. С.Д. Асфендиярова (Республика Казахстан) и в Национальном центре кардиологии и терапии им. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики [3, 13, 31, 32].

Цель исследования – оценить особенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой в Республике Казахстан

Материал и методы

В Республике Казахстан в исследование за период с 2018 по 2020 г. было включено 102 пациента в возрасте 18 лет и старше с СКВ, соответствующие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) [33], госпитализированные в Центр внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и Городской ревматологический центр г. Алматы и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациентам проводилось обследование при первичном визите и через 12 месяцев после коррекции терапии. Вариант дебюта СКВ верифицировался по классификации В.А. Насоновой (1972), активность болезни – по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), НПО – по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology; 2000), вторичный антифосфолипидный синдром (АФС) – согласно Сиднейским критериям (2006) [34–37]. При изучении частоты факторов риска неблагоприятного исхода (ФРНИ) учитывался дебют в подростковом возрасте, мужской пол, течение заболевания по В.А. Насоновой, активность по индексу SLEDAI-2K, развитие ВН в дебюте на сроке от 3 до 6 мес., прогрессирующая почечная недостаточность, поражение ЦНС, тромбоцитопения, коморбидные заболевания, наличие двух и более НПО и беременности [2]. Изучение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), пациентов проводилось с помощью опросников SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) и LupusQol (Lupus Quality of Life) [38–40], заполняемых пациентами самостоятельно. Русскоязычная версия опросника LupusQol была валидирована в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и зарекомендовала себя как надежный и чувствительный инструмент оценки КЖСЗ больных с СКВ [41]. Поскольку в исследовании использовались русскоязычные версии опросников, обязательным условием для включения пациентов в изучение КЖСЗ было хорошее знание русского языка.

Обследование больных СКВ включало определение антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточном субстрате Нер-2 методом непрямой реакции иммунофлуоресценции, IgG-антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) с применением *Crithidia luciliae*, антител к Sm-антигену, кардиолипину (аКЛ), β2-гликопротеину-1 (αβ2-ГП-1), протромбину (аПТ), С3- и С4-компонентов комплемента, проведение Кумбс-теста, обзорной рентгенографии органов грудной клетки и кистей, электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвукового исследования внутренних органов, денситометрии и биопсии почек (по показаниям).

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения SPSS 13 (IBM Corp., США). Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, с ненормальным – в виде медианы (Me) и [25-го; 75-го перцентилей]. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса; для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением – t-критерий Стьюдента для 2 зависимых или 2 независимых выборок; для изучения связи между показателями – корреляционный анализ. Анализ выборок при повторных измерениях проводили с помощью критерия Мак-Немара (χ^2). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (протокол заседания № 9 (60) от 22.09.2018).

Результаты

В регистре пациентов с СКВ преобладали лица женского пола (100 из 102), азиатской расы (83,3%). Среди них были казашки ($n=78$), корейцы ($n=7$). Европеоидную расу имели 17 (16,7%) больных. Среди них были русские ($n=6$) и представители других национальностей (немцы, украинка, татарка, башкирка, турчанка).

У 58 (56,9%) больных было высшее, у остальных – средне-специальное и среднее образование ($n=44$ – 43,1%). 33 (32,4%) пациента имели инвалидность по болезни. Неустроенность личной жизни (отсутствие семьи, развод, потерю супруга) отмечали 40 (39,2%) пациентов; детей имели 68 (66,7%) пациентов. Преобладающее большинство ($n=70$ – 68,6%) пациентов проживали в г. Алматы, а остальные – в других регионах страны. Дебют болезни в основном отмечался с марта по ноябрь или в зимние месяцы после отдыха в жарких странах.

Пациенты были в основном молодого (до 49 лет) репродуктивного возраста (98%), причем у 19 (18,6%) пациентов дебют болезни был выявлен в подростковом возрасте. Средний возраст больных при включении в исследование составил $33,87 \pm 10,65$ года, в дебюте заболевания – $27,9 \pm 10,00$ лет.

Отмечалось преобладание острого (49,0%) и подострого (33,3%) вариантов течения СКВ по В.А. Насоновой (табл. 1). У большинства (70%) пациентов выявлялась высокая (30,8%) и очень высокая (39,2%) активность болезни (среднее значение SLEDAI-2K – $17,64 \pm 8,80$ балла). Клинико-иммунологическая ремиссия при первом визите была отмечена лишь у 3 (2,9%) пациентов (табл. 1).

Медиана длительности заболевания составила 5 [2; 9] лет; сроки от дебюта до верификации диагноза СКВ колебались от 1 месяца до 25 лет. Диагноз СКВ при первом обращении был выставлен только 37 пациентам, в 63% случаев выставлялись другие диагнозы. При дебюте с суставного синдрома подозревались различные воспалительные заболевания суставов, при развитии СКВ с преимущественным поражением кожи, тромбоцитопении – дерматологические и гематологические заболевания. Лихорадочный синдром у части пациентов расценивался как проявление инфекционного или неврологического заболевания (мононуклеоз, иерсиниоз, паротит, менингоэнцефалит).

Из клинических проявлений заболевания (табл. 1) чаще встречались поражение кожи ($n=100$), неэрозивный

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой на первом визите

Параметры	Значение
Возраст пациента на момент 1-го визита (годы), $M \pm SD$	$33,85 \pm 10,58$
Возраст пациента на момент дебюта заболевания (годы), $M \pm SD$	$27,90 \pm 10,00$
Длительность заболевания на момент включения в регистр (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 9]
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [3; 12]
Диагноз СКВ установлен во время текущей госпитализации, n (%)	6 (5,9)
Варианты течения СКВ, n (%):	
– острое	50 (49,0)
– подострое	34 (33,3)
– хроническое	18 (18,6)
SLEDAI-2K, $M \pm SD$	$17,64 \pm 8,80$
Активность СКВ по SLEDAI-2K, n (%):	
– ремиссия (0 баллов)	3 (2,9)
– низкая (1–5 балла)	5 (4,9)
– умеренная (6–10 баллов)	17 (14,2)
– высокая (11–19 баллов)	37 (30,8)
– очень высокая (≥ 20 баллов)	40 (39,2)
Клинические и иммунологические проявления СКВ, n (%):	
– острое поражение кожи	76 (76)
– хроническая кожная волчанка	24 (24)
– язвы слизистых оболочек	47 (46)
– алопеция	77 (75)
– артрит	81 (80)
– серозит	19 (18)
– поражение почек	33 (32)
– нейропсихические нарушения	50 (49)
– гематологические проявления	53 (54)
– АНФ	94 (92,2)
– антитела к дсДНК	93 (91,2)
– аКЛ	21 (20,6)
– низкий уровень комплемента	42 (41,2)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – двуспиральная ДНК; аКЛ – антитела к кардиолипину

артрит ($n=81$), алопеция ($n=77$), нейропсихические нарушения ($n=50$), поражение слизистой оболочки ротовой полости ($n=47$), реже – патология почек ($n=33$), серозит ($n=19$), миозит ($n=17$), васкулит ($n=4$). Артрит характеризовался вовлечением суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов. Конституциональные нарушения в виде лихорадочного синдрома и снижения массы тела отмечались у 15 (14,7%) пациентов. Поражение нервной системы выявлялось у половины ($n=50$ – 49%) пациентов. У единичных больных наблюдались психоз со зрительными, слуховыми галлюцинациями, эпилептические приступы, острое нарушение мозгового кровообращения, расстройство со стороны VIII пары черепномозговых нервов с вестибулопатией, тугоухостью; в 11 случаях отмечались органические мозговые синдромы, в 34 случаях – приступы

выраженной головной боли по типу мигрени. ВН развился у 33 (32,4%), плеврит – у 13 (12,7%), перикардит – у 6 (5,9%) больных. Поражение глаз (изменения на сетчатке, геморрагии) отмечалось у 14 (13,7%) пациентов.

Иммунологические нарушения были выявлены у всех больных: АНФ (Her2) в титрах >1:160 – у 94 (92,2%), антитела к dsДНК (>20,0 ЕД/мл) – у 93 (91,2%), сниженный уровень С3, С4 – у 42 (41,2%), аКЛ – у 21 (20,6%), другие показатели (антитела к Sm, Ro/La, аβ2-ГП-1, аПТ, положительная проба Кумбса) – у 30 (29,4%) пациентов. Гематологические нарушения наблюдались в 54,9%, в том числе лейкопения – в 29,4% ($n=30$), тромбоцитопения – в 15,7% ($n=16$) случаев.

При включении больных в регистр НПО выявлены у 90% из них. Преимущественно наблюдался средний ИП SLICC (от 2 до 4 баллов; $n=61$ – 59,8%), реже встречались низкий (1 балл; $n=21$ – 20,6%) и высокий (более 4 баллов; $n=10$ – 9,8%).

Повреждения костно-мышечной системы у пациентов с СКВ в Республике Казахстан проявлялись артропатией Жаку в 15%, мышечной атрофией и слабостью – в 20%, остеопорозом – в 11%, аваскулярным некрозом – в 4% случаев.

Неврологическая патология отмечалась у 27 (26,5%) пациентов после перенесенных инсультов, менингоэнцефалита и проявлялась когнитивными нарушениями у 22 (22%), развитием судорожного синдрома – у 5 (5%), полинейропатией, вестибулопатией, тугоухостью – у 3 (4%) из них. Поражение глаз у 7 (7%) пациентов было представлено катарактой, у 9 (9%) – изменениями на сетчатке. У 18 (17,6%) пациентов изменения почек имели характер необратимого повреждения со снижением клубочковой фильтрации (<50 мл/мин) у 6 (6%), протеинурией (>3,5 г/24 ч) – у 17 (16,7%), терминальной почечной недостаточностью – у 3 (3%) из них. Поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось у 14 (14%) пациентов; двое из них в дебюте болезни перенесли инфаркт миокарда. Необратимые изменения легких проявлялись легочной гипертензией ($n=1$) и легочным фиброзом ($n=3$) после перенесенного ранее пневмонита. У 30 (29,4%) пациентов отмечались клинические проявления АФС (венозный и/или артериальный тромбоз и/или синдром потери плода в анамнезе), аКЛ выявлялись у 20 из них.

Поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось у 6 пациентов.

У 95 (93,1%) пациентов были выявлены ФРНИ, в том числе в 18,6% случаев ($n=19$) – дебют болезни в подростковом возрасте, в 49% – острое течение заболевания по классификации В.А. Насоновой, в 75% – высокая активность заболевания по индексу SKEDAI-2K, в 44% – развитие ВН в первые 3–6 месяцев заболевания, в 49% – поражение ЦНС, в 16% – тромбоцитопения, в 6% – прогрессирующая почечная недостаточность, в 37% – коморбидные заболевания, в 56% – ИП SLICC>2. У большинства из этих больных ($n=58$ – 56,9%) одновременно наблюдалось два и более ФРНИ, что свидетельствовало о тяжелом течении болезни.

Оценка КЖСЗ у больных СКВ по обоим опросникам показала значительное снижение по всем шкалам. Наиболее выраженное снижение наблюдалось по шкале «Эмоциональное здоровье» опросника LupusQol – до 23 [19,00; 26,50] баллов, а по шкалам «Ролевое эмоциональное функционирование» и «Ролевое физическое функционирование» SF-36 – до 33,30 [0,00; 100,00] и 25,00 [0,00; 100,00] баллов соответственно. Умеренная корреляция выявлена по сопоставимым шкалам обоих опросников, таким как «Физическое здоровье» LupusQol и «Физическое функционирование» SF-36 ($r=0,596$), «Эмоциональное здоровье» LupusQol и «Психологическое здоровье» SF-36 ($r=0,643$), «Усталость» LupusQol и «Жизнеспособность» SF-36 ($r=0,607$), шкалам «Боль» обоих опросников ($r=0,647$) (табл. 2).

Для несопоставимых шкал опросника LupusQol был проведен корреляционный анализ с такими суммарными показателями опросника SF-36, как физический компонент здоровья (ФКЗ) и ментальный компонент здоровья (МКЗ). Корреляционная связь МКЗ опросника SF-36 была выявлена со шкалами «Планирование» ($r=0,707$; $p<0,001$), «Зависимость от других людей» ($r=0,495$; $p<0,001$) и «Образ тела» ($r=0,421$; $p<0,001$); ФКЗ коррелировал только со шкалой «Планирование» ($r=0,643$; $p<0,001$). У пациентов с СКВ выявлялась значимая усталость по LupusQol (59,40 [42,19; 81,25] балла) и существенное снижение КЖСЗ по шкале «Жизнеспособность» SF-36 (50,00 [35,00; 61,25] баллов).

Таблица 2. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, по шкалам LupusQol и SF-36 у пациентов с системной красной волчанкой, Me [25-й; 75-й перцентили]

Шкалы LupusQol	Значения	Шкалы SF-36	Значения	r
Сопоставимые шкалы				
Физическое здоровье	65,60 [46,90; 84,37]	Физическое функционирование	55,00 [35,00; 76,25]	0,596*
Эмоциональное здоровье	23 [19,00; 26,50]	Психологическое здоровье	60,00 [44,00; 76,00]	0,643*
Боль	66,70 [50,00; 83,30]	Боль	52,00 [32,00; 75,50]	0,647*
Усталость	59,40 [42,19; 81,25]	Жизнеспособность	50,00 [35,00; 61,25]	0,607*
Несопоставимые шкалы				
Планирование	70,85 [41,70; 91,66]	Социальное функционирование	62,50 [50,00; 87,50]	
Интимные отношения	62,50 [8,30; 87,50]	Общее здоровье	52,00 [40,00; 62,75]	
Зависимость от других людей	58,32 [33,30; 75,00]	Ролевое эмоциональное функционирование	33,30 [0,00; 100,00]	
Образ тела	60,00 [40,00; 80,00]	Ролевое физическое функционирование	25,00 [0,00; 100,00]	
		Ментальный компонент здоровья	50,52 [36,75; 73,75]	
		Физический компонент здоровья	47,88 [29,63; 68,69]	

Примечание: LupusQol – Lupus Quality of Life; SF-36 – Short Form Medical Outcomes Study; * – $p<0,001$

За период с дебюта заболевания до включения в исследование обострения болезни выявлялись у преобладающего большинства больных (93,1%). У 7 (6,9%) пациентов диагноз СКВ был верифицирован на текущем визите. Число обострений с дебюта до 1-го визита на одного пациента варьировало от 1 до 10 (в среднем – $2,97 \pm 1,90$). Самой частой причиной обострения заболевания было плановое снижение дозы глюкокортикоидов (ГК) у 36% пациентов. На втором месте по частоте – несоблюдение рекомендаций врача (у 22% пациентов) и самостоятельная отмена терапии (у 23% пациентов). Реже обострения были связаны с другими причинами: острые инфекционные заболевания, оперативные вмешательства и беременность. Причинами отмены ГК у молодых женщин были изменение внешности (прибавка веса, угревая сыпь) и депрессия. У 7 (7%) пациентов обострения были связаны с временной отменой иммунодепрессантов (азатиоприна, микофенолата мофетила (ММФ)) из-за нерегулярного поступления препарата в страну или в связи с погрешностями обеспечения в рамках Гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) (Приказ МЗ РК № 666 от 29.08.2017). Во многих случаях (36,2%) обострения возникали из-за планового снижения дозы ГК, что, вероятно, обусловлено погрешностями ведения пациентов. Повышение активности болезни, несмотря на адекватно проводимую терапию, наблюдалось у 22% пациентов, в основном в летний период, и чаще было связано с несоблюдением врачебных рекомендаций (пребывание на солнце, отдых на море и т. д.). У 13 пациентов обострения СКВ наблюдались в период беременности, родов или после интеркуррентной инфекции, травмы, оперативного вмешательства. За период наблюдения беременность отмечалась у 7 пациенток с благополучным завершением родами, но у 3 из них после родов отмечалось обострение заболевания.

Назначение терапии и ее коррекция проводились в соответствии с международными рекомендациями по лечению СКВ [30, 44–47].

После установления диагноза ГК назначались всем пациентам; медиана дозы – $24 [12; 40]$ мг/сут., медиана длительности терапии ГК к моменту включения в исследование – $36,5 [12; 75]$ мес. У 69,6% пациентов в дебюте проводилась пульс-терапия (ПТ) 6-метилпреднизолоном (6-МП) в комбинации с циклофосфамидом (ЦФ) (37,2%), плазмаферезом (5,9%), в единичных случаях – со свежемороженой плазмой, человеческим иммуноглобулином. С целью патогенетического воздействия пациентам назначались различные цитостатические препараты: ММФ – 37 (36,3%) пациентам, азатиоприн – 21 (20,6%), метотрексат – 12 (11,8%). Гидроксихлорохин получали лишь 46 (45,1%) пациентов ввиду того, что он не вошел в список препаратов по ГОБМП, и имелись перебои с его поставкой в страну. Пациентов, получавших ГИБП до включения в исследование, было всего трое: одной больной вводился белимуаб (БЛМ) в дозе 560 мг в течение 7 месяцев, 2 пациентам – ритуксимаб (РТМ) по 500 мг еженедельно (№ 4).

На первом визите выполнялась коррекция программы лечения с усилением патогенетической терапии. Количество пациентов, которым проводилась ПТ 6-МП, увеличилось с 69,6 до 86,3%; число больных, получавших ЦФ, возросло с 37,2 до 49,1%, ММФ – с 36,3 до 55,9%, РТМ – с 2 до 11,8%, БЛМ – с 1 до 3,9%, гидроксихлорохин – с 45,1 до 55,9%.

Динамическое обследование было проведено после 12 месяцев наблюдения. Было отмечено статистически значи-

мое снижение активности заболевания; индекс SLEDAI-2K уменьшился в среднем с $17,64 \pm 8,80$ до $10,61 \pm 6,01$ балла ($p < 0,001$)

Отмечалось статистически значимое повышение числа пациентов с низкой и средней активностью СКВ – с 22 (19,1%) до 61 (59,8%), уменьшение числа больных с высокой и очень высокой активностью – с 77 (70%) до 39 (38,2%) (в обоих случаях $p = 0,01$). У 10 пациентов при повторном обследовании активность СКВ выражалась в сохранении только иммунологических компонентов SLEDAI-2K; клинических проявлений активности не наблюдалось.

Сравнительный анализ ИП SLICC на первом визите и через 12 месяцев показал, что число больных с НПО осталось неизменным (среднее значение ИП SLICC – соответственно $2,38 \pm 1,61$ и $2,03 \pm 1,59$ балла).

За время наблюдения умерли 2 больных. В обоих случаях это были женщины с дебютом заболевания в подростковом возрасте (16 лет), с острым течением и очень высокой активностью по индексу SLEDAI-2K, с развитием ВН, прогрессирующей почечной недостаточности и тромбоцитопении, ИП SLICC > 2. Причиной смерти в одном случае стала полиорганная недостаточность, в другом – терминальная почечная недостаточность.

Доза ГК за период наблюдения была статистически значимо снижена, и ее медиана уменьшилась с $24 [12; 40]$ до $8 [5; 16]$ мг/сут. ($p < 0,001$).

Улучшение КЖСЗ, согласно современным рекомендациям, является одной из важных задач лечения больных СКВ [38–42]. Однако несмотря на снижение активности болезни, статистически значимого повышения КЖСЗ выявить не удалось; существенное улучшение отмечалось лишь по шкалам «Эмоциональное здоровье» ($p = 0,001$) опросника LupusQoI и «Ролевое физическое функционирование» опросника SF-36 ($p = 0,05$) (табл. 3).

Проведен анализ динамики клинических и иммунологических показателей у 12 пациентов, которым была назначена терапия ГИБП (БЛМ, РТМ).

У 2 пациентов, получавших БЛМ, отмечалась клиническая ремиссия, что позволило снизить дозы ГК до полной отмены. У 10 пациентов был использован биоаналог РТМ, произведенный ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс» (Караганда, Республика Казахстан) [43, 44].

Основным показанием для назначения РТМ было наличие у всех 10 пациентов ФРНИ заболевания: дебюта болезни в подростковом возрасте ($n = 4$); мужского пола ($n = 2$); поражения ЦНС с головными болями, когнитивными нарушениями, судорожными припадками ($n = 2$); ВН, развившегося в первые 3–6 мес. от начала болезни ($n = 7$); очень высокой и высокой активности ($n = 10$); острого течения ($n = 4$); тромбоцитопении ($n = 2$); активного нефрита ($n = 7$); прогрессирующей почечной недостаточности ($n = 3$); наличия более двух ФРНИ ($n = 10$).

РТМ вводился 9 пациентам по 500 мг еженедельно (№ 4; суммарная доза – 2000 мг). У 1 пациентки на 3-ю инфузию отмечалась аллергическая реакция в виде крапивницы, вследствие чего введение препарата было прекращено.

В динамике у всех пациентов, получавших РТМ, отмечалось статистически значимое снижение клинической и иммунологической активности заболевания: среднее значение SLEDAI-2K уменьшилось с $16,09 \pm 6,58$ до $6,40 \pm 4,23$ балла. У 6 больных активность уменьшилась до низкой, у 3 – до средней, и у 1 пациента сохранялась высокая активность (исходно SLEDAI-2K – 24 балла). При этом низкая

Таблица 3. Динамика показателей и шкал качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой под влиянием терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Шкалы опросников	Первичное тестирование	Тестирование через 12 мес.	<i>p</i>
LupusQol			
Физическое здоровье	65,60 [46,90; 84,37]	66,98 [46,88; 82,03]	0,546
Эмоциональное здоровье	23,00 [19,00; 26,50]	70,82 [58,30; 83,75]	<0,001
Боль	66,70 [50,00; 83,30]	66,70 [50,00; 83,30]	0,719
Усталость	59,40 [42,19; 81,25]	62,50 [37,50; 76,55]	0,660
Планирование	70,85 [41,70; 91,66]	75,85 [41,70; 91,66]	0,702
Интимные отношения	62,50 [8,30; 87,50]	62,50 [10,40; 87,50]	0,738
Зависимость от других людей	58,32 [33,33; 75,00]	59,30 [33,33; 83,30]	0,808
Образ тела	60,00 [40,00; 80,00]	70,00 [50,00; 86,25]	0,294
SF-36			
Физическое функционирование	55,00 [35,00; 76,25]	60,00 [35,00; 80,00]	0,925
Психологическое здоровье	60,00 [44,00; 76,00]	60,00 [44,00; 76,00]	0,919
Боль	52,00 [32,00; 75,50]	52,00 [31,00; 74,00]	0,497
Жизнеспособность	50,00 [35,00; 61,25]	50,00 [40,00; 60,00]	0,933
Социальное функционирование	62,50 [50,00; 87,50]	62,50 [50,00; 87,50]	0,948
Общее здоровье	51,00 [40,00; 60,00]	53,00 [40,00; 60,00]	0,230
Ролевое физическое функционирование	25,00 [0,00; 100,00]	43,00 [0,00; 100,00]	0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	33,30 [0,00; 100,00]	33,30 [0,00; 100,00]	0,789
Ментальный компонент здоровья	50,52 [36,75; 73,75]	50,23 [37,22; 73,00]	0,721
Физический компонент здоровья	47,88 [29,63; 68,69]	48,25 [32,68; 73,44,69]	0,793

Примечание: LupusQol – Lupus Quality of Life; SF-36 – Short Form Medical Outcomes Study

активность процесса у этих пациентов была представлена только повышенным уровнем антител к дсДНК. Уменьшение содержания белка в моче с полным купированием нефрита отмечалось у 3 пациентов; у больных с почечной недостаточностью было достигнуто отчетливое улучшение функции почек (снижение уровня креатинина в сыворотке крови, прекращение процедур программного гемодиализа). У пациентов с нейropsychическими проявлениями отмечалась позитивная динамика в виде уменьшения приступов головных болей и эпилептических приступов. На фоне лечения ГИБП статистически значимо улучшалось КЖСЗ по шкалам «Боль» ($p=0,002$), «Эмоциональное здоровье» ($p=0,001$) и «Усталость» ($p=0,001$).

Обсуждение

В настоящее время все большее значение приобретает изучение данных регистров пациентов с СКВ, позволяющее анализировать взаимосвязи между показателями заболеваемости, клиническими особенностями, течением болезни, этнической принадлежностью, возрастом, полом, развитием НПО, проводимой терапией и КЖСЗ [7–8, 10–23]. По недавно представленным данным, распространенность СКВ остается достаточно высокой и составляет 50–100 случаев на 100 тыс. взрослого населения [45–47]. Высокая распространенность СКВ отмечалась в Северной Америке (241 на 100 тыс. человек [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 130–352]), низкая заболеваемость – в Африке и в Украине (0,3 на 100 тыс. человек), а самая низкая распространенность – в Северной Австралии (0 случаев в выборке из 847 человек) [48]. По сравнению с европейцами самые высокие заболеваемость и распространенность СКВ наблюдаются у афроамериканцев [48]. В Российской Федерации распространенность СКВ, в зависимости

от региона составила 9,0–20,6 случая на 100 тыс. человек, а заболеваемость – 0,3–1,6 случая на 100 тыс. человек среди всего населения страны [49]. Анализ показателей заболеваемости СКВ в Казахстане за 10 лет (2009–2018 гг.) выявил увеличение числа больных более чем в два раза (на 101%). В 2009 г. в республике было зарегистрировано 2183 больных СКВ, из них 1748 женщин, в 2018 г. – 4387 и 3990 человек соответственно [1]. Распространенность СКВ составила 24,7 на 100 тыс. населения (2018), что ниже показателей других стран с азиатским населением или показателей в азиатских группах, где распространенность составила 30–50 на 100 тыс. населения [3, 4–8]. В некоторых странах Азии она варьировала от 3,2–19,3 (Индия, Япония, Саудовская Аравия) до 80 на 100 тыс. (некоторые провинции Китая (Шанхай)). Распространенность СКВ в Англии среди проживающих там азиатов составила 46,7 на 100 тыс., что было существенно выше, чем в когортах с преобладанием англосаксов – 27,7 на 100 тыс. [7, 8]. Молодые женщины и девушки страдают СКВ чаще, чем мужчины, независимо от возраста и этнической группы. У детей в возрасте до 5 лет СКВ встречается нечасто, подъем заболеваемости отмечается в 8–9 лет, а пик заболеваемости с дебютом СКВ в детском возрасте начинается с 14 лет [50–54]. За последние десятилетия 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ увеличилась с 50% в 1950-х гг. до 90% в 2000-х гг. [10]. Характерно, что основными причинами смерти больных СКВ являются не активность болезни, а развитие НПО, инфекции и сердечно-сосудистые заболевания [8–16]. При этом в азиатских когортах отмечено более частое развитие ВН (21–65%), что ассоциируется с высоким риском летального исхода у азиатов, страдающих СКВ [14]. По некоторым данным, выявлен высокий риск смертности у молодых женщин с быстрым прогрессированием СКВ [10]. В нашем исследовании у 2 погибших пациенток с дебютом СКВ в подростковом

возрасте также наблюдалось быстрое развитие изменений жизненно важных органов на фоне высокой активности и быстрое прогрессирование болезни. С.С. Yee и соавт. [19] подчеркивают, что преждевременная смертность у больных СКВ связана с быстрым развитием повреждений органов на фоне высокой активности болезни и применением высоких доз ГК и ЦФ.

Наиболее частым клиническим проявлением СКВ, по данным многих исследований, является поражение кожи и суставов; развитие ВН наблюдается в 40–50% случаев [22, 23, 31, 32]. По крайней мере, в каждом третьем случае низкая активность СКВ в дебюте быстро трансформируется в высокую и очень высокую [54]. Характерной особенностью СКВ у этнических азиатов в нашем исследовании было развитие болезни в молодом возрасте с высокой активностью в дебюте, преобладанием острого и подострого вариантов течения. Наиболее частыми клиническими проявлениями при включении в регистр были острое поражение кожи (эритема) (76%), суставов (80%), иммунологические нарушения (54% и 100% соответственно); более чем в 50% случаев выявлялась патология ЦНС, в трети случаев – развитие ВН.

По данным российских ученых, 59% пациентов когорты РЕНЕССАНС имели НПО, что отмечалось у лиц более старшего возраста и сочеталось с более высокой частотой обострений и госпитализаций, большей длительностью приема ГК и более высокой кумулятивной дозой цитостатических препаратов [13, 31]. В кыргызской когорте больных СКВ предикторами неблагоприятного исхода являлись старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения [32].

Известно, что НПО, коморбидность, социально-экономические аспекты и недостаточная комплаентность пациента определяют высокую летальность и низкое качество жизни больных СКВ [12–16, 55]. Отмечается высокая частота различных повреждений, связанных как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией [31, 42, 55]. В нашем исследовании у преобладающего большинства (59,8%) пациентов отмечался средний ИП, реже встречались низкий (20,6%) и высокий (9,8%). Наиболее частыми НПО были изменения нервной системы (26,5%) после перенесенных инсультов, патология почек (17,6%) и сердечно-сосудистой системы (13,7%). Следует еще раз подчеркнуть, что к особенностям нашей азиатской когорты пациентов с СКВ относилась высокая частота (93,1%) ФРНИ, что свидетельствовало о тяжести течения болезни. Характерно, что уже в дебюте СКВ у наших пациентов отмечалось повреждение почек, сердца, легких, а развитие ВН нередко приводило к почечной недостаточности. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами анализа моноэтнических и смешанных когорт и подтверждают менее благоприятное течение СКВ у азиатских пациентов [8, 14–24].

Снижение КЖСЗ отмечается у всех больных. СКВ влияла на настроение и психическое состояние пациентов как в дебюте болезни, так и в ходе последующего наблюдения. Примечательно, что, несмотря на снижение активности болезни, у пациентов сохранялось чувство подавленности и депрессия что, видимо, объясняется побочным действием ГК и иммунодепрессантов. Еще одной особенностью пациентов нашей когорты была низкая комплаентность, проявляющаяся в самостоятельной отмене ГК или быстром снижении дозы (в 22,6 и 36,2% случаев соответственно).

Медикаментозное лечение у наших пациентов проводилось с учетом современных рекомендаций с добавлением в ряде случаев ГИБП к стандартной терапии [28, 29, 40, 43–45]. Анализ динамики клинических и иммунологических показателей активности в нашей когорте продемонстрировал достаточно высокую эффективность применяемых схем лечения.

Включение БЛМ и РТМ в лечение больных с выраженной активностью процесса, ФРНИ, клиническими проявлениями поражения почек, нервной системы с рефрактерностью к стандартной терапии обеспечивало статистически значимую позитивную динамику клинических проявлений, а также улучшение КЖСЗ в течение короткого времени. Несмотря на исчезновение клинических проявлений активности болезни, у части больных сохранялась иммунологическая активность, что, видимо, объясняется необходимостью большего времени для нормализации иммунологических нарушений. Доказано отсутствие различий фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, безопасности и иммуногенности препарата «Ацеллбия», производимого в Республике Казахстан, и «Мабтера» (Хофман ля Рош, Швейцария), вследствие чего препарат «Ацеллбия» признан биоаналогом РТМ [42, 43]. Согласно рекомендациям, в нашем исследовании РТМ назначался при развитии ВН, поражения ЦНС, пневмонита, тромбоцитопении, васкулита и отсутствии эффекта от одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ/ММФ и высоких доз ГК [26, 31, 44–45].

Заключение

Таким образом, СКВ – социально значимое заболевание в Республике Казахстан с высоким приростом заболеваемости (101%) за 10 лет (2009–2018 гг.). Распространенность СКВ в стране ниже, чем в других государствах Азии, что, вероятно, связано с недостаточной диагностикой, особенно на ранних стадиях болезни. Наше исследование подтверждает более агрессивное течение СКВ у азиатов, характеризующееся развитием болезни у молодых женщин, острым дебютом, быстрым прогрессированием на фоне высокой клинико-лабораторной активности, высокой частотой развития НПО. Основной задачей национальной стратегии ревматологии Казахстана является улучшение ранней диагностики СКВ и более широкое внедрение современных ГИБП.

Исследование выполняется по грантовому финансированию Министерства образования и науки Республики Казахстан по приоритетному направлению «Наука о жизни и здоровье», проекту AP05134328 «Разработка национального регистра, определение характерного профиля пациента с системной красной волчанкой и внедрение персонализированной терапии» (2018–2020).

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 написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
- Исаева БГ, Асеева ЕА, Сапарбаева ММ, Исаева СМ, Кулшыманова ММ, Кайыргали ШМ, и др. Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):75-83. [Issayeva BG, Aseeva EA, Saparbayeva MM, Issayeva SM, Kulshymanova MM, Kaiyrgali SM, et al. Epidemiological, demographic, social, clinical features of manifestations of system red lupus in patients in Kazakhstan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):75-83 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-75-83
- Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2009 году. Статистический сборник. Астана;2010:25-103. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activities of healthcare organizations in 2009. Statistical collection. Astana;2010:25-103 (In Russ.)]. URL: http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_za (Accessed: DD Month 2022).
- Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году. Статистический сборник. Астана;2019:35-42. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activities of healthcare organizations in 2018. Statistical collection. Astana;2019:35-42 (In Russ.)]. URL: http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_za (Accessed: DD Month 2022).
- Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации и контингента больных, состоящих под диспансерным наблюдением. Алматы;2018. [Report on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical organization and the contingent of patients under dispensary observation. Алматы; 2018 (In Russ.)]. URL: <http://www.medinfo.kz> (Accessed: DD Month 2022).
- Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480
- Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus*. 2010;19(12):1365-1373. doi: 10.1177/0961203310374305
- Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):136-141. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334
- Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
- Bengtsson AA, Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: Still a challenge for physicians. *J Intern Med*. 2017;281(1):52-64. doi: 10.1111/joim.12529
- Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Barr SG, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(12):835-839. doi: 10.1177/0961203306073133
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Ключкина НГ, Попкова ТВ, Койлубаева ГМ, Решетняк ТМ, и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):404-411. [Aseeva EA, Soloviev SK, Klyukvina NG, Popkova TV, Koilubaeva GM, Reshetnyak TM, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404-411 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411
- Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):159-168. doi: 10.1002/acr.20683
- Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043-1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789
- Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, Mercer N, Li N, McCurdy DK, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the United States, 1968 to 2013: A nationwide population-based study. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):777-785. doi: 10.7326/M17-0102
- Watson P, Brennan A, Birch H, Fang H, Petri M. An integrated extrapolation of long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: Analysis and simulation of the Hopkins lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):623-632. doi: 10.1093/rheumatology/keu375
- Albrecht K, Huscher D, Richter J, Backhaus M, Bischoff S, Köster I, et al. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000059. doi: 10.1136/lupus-2014-000059
- Yee CS, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. Birmingham SLE cohort: Outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):836-843. doi: 10.1093/rheumatology/keu412
- Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: A population-based cohort study. *Lupus*. 2014;23(14):1546-1552. doi: 10.1177/0961203314551083
- Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A nationwide study in Spain from the RELESSER registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183
- Akbarian M, Faezi ST, Gharibdoost F, Shahram F, Nadji A, Jamshidi AR, et al. Systemic lupus erythematosus in Iran: A study of 2280 patients over 33 years. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):374-379. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01547.x
- Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al.; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology). Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267
- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Ключкина НГ, Решетняк ТМ, Лисицына ТА, и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):9-16. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Klyukvina NG, Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the international task force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya*

- Rheumatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
26. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional improvements in clinical response from adjuvant biologic response modifiers in adults with moderate to severe systemic lupus erythematosus despite immunosuppressive agents: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(7):1479-1506.e45. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
 27. Guerreiro Castro S, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): Evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(3):75-85. doi: 10.1177/1759720X17690474
 28. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Решетняк ТМ, Лопатина НЕ, Глухова СИ, и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-37. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Reschetnyak TM, Lopatina NE, Glukhova SI, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of Belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-37 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
 29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
 30. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 31. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА, Койлубаева ГМ, Жетыбаева МК Эралиева ВТ, и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕС-САНС). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):520-526. [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, Koilubaeva GM, Jetybaeva MK, Eralieva VT, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):520-526 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526
 32. Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Каримова ЭР, Никишина НЮ, Джуженова ФС, и др. Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕС-САНС). *Современная ревматология*. 2020;15(1):40-48. [Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, Karimova ER, Nikishina NYu, Dzhuzenova FS, et al. Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):40-48 (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-40-48
 33. 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
 34. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-291.
 35. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-376.
 36. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-25. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
 37. 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
 38. Kosinski M, Keller SD, Hatoum HT, Kong SX, Ware JE Jr. The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Tests of data quality, scaling assumptions and score reliability. *Med Care*. 1999;37(Suppl 5):10-22. doi: 10.1097/00005650-199905001-00002
 39. McElhone K, Abbott J, Gray J, Williams A, the LS. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: A qualitative study. *Lupus*. 2010;19(14):1640-1647. doi: 10.1177/0961203310378668
 40. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Perti M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: Consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome measures in rheumatology. *Lupus*. 2000;9(5):322-327. doi: 10.1191/096120300678828424
 41. Асеева ЕА, Воробьева ЛД, Соловьев СК, Амирджанова ВН, Глухова СИ, Койлубаева ГМ, и др. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoL для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):164-172. [Aseeva EA, Vorobyeva LD, Solovyev SK, Amirdzhanova VN, Glukhova SI, Koilubaeva GM, Letunovich MV. The psychometric properties of a Russian version of the disease-specific LupusQoL questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):164-172 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-164-172
 42. Жаугашева СК, Гуляев АЕ, Пивень ЛИ, Ким ТВ, Карабаева КУ, Исаева БГ. Фармакоэкономическое обоснование целесообразности расширенного использования биосимиляра Ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. *Медицина (Алматы)*. 2019;3(201):83-92. [Zhaugasheva SK, Gulyaev AE, Piven LI, Kim TV, Karabaeva KU, Isaeva BG. Pharmacoeconomical justification of the expendency of extended use of biosimilar rituximab in treatment of patients with reumatoid arthritis. *Medicine (Almaty)*. 2019;3(201):83-92 (In Russ.]. doi: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-83-92
 43. Насонов ЕЛ, Зонов АЕ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of Rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 44. Mok SC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):154-163. doi: 10.1111/1756-185X.12463
 45. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ, Никишина НЮ, Меснянкина АА. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):191-196. [Aseeva EA, Soloviev SK, Popkova TV, Nikishina NYu, Mesnyankina AA. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):191-196 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-191-196
 46. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Асеева ЕА, Лила АМ. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. *Доктор.Ру*. 2021;20(7):40-50. [Panafidina TA, Popkova TV, Aseeva EA, Lila AM. A modern approach to the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Doctor. Ru*. 2021;20(7):40-50 (In Russ.]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50

47. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
48. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-1961. doi: 10.1093/rheumatology/kex260
49. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, Togizbayev G, Ivanova R, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: The ESSENCE study. *J Med Econ*. 2018;21(10):1006-1015. doi: 10.1080/13696998.2018.1499518
50. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538-546. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121
51. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: A longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152(4):550-556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019
52. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007;16(8):550-555. doi: 10.1177/0961203307080636
53. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: Data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1992-2000. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211206
54. Nikolopoulos DS, Kostopoulou M, Pieta A, Flouda S, Chavatzas K, Banos A, et al. Transition to severe phenotype in systemic lupus erythematosus initially presenting with non-severe disease: Implications for the management of early disease. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000394. doi: 10.1136/lupus-2020-000394
55. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: Results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016;25(7):719-726. doi: 10.1177/0961203315627199

Исаева Б.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Асеева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Сапарбаева М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>

Исаева С.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

Кулшыманова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7191-7866>

Кайыргали Ш.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4400-2636>

Аманжолова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-9736>

Бижанова М.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5526-3727>

Калыкова М.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3331-153X>

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

Ахтаева Н.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Применение теноксикама при активном аксиальном спондилоартрите – акцент на эффективность и безопасность

А.П. Ребров, Н.М. Никитина, Н.А. Магдеева, Л.Р. Богдалова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» 410012, Российская Федерация, Саратов, Большая Казачья ул., 112

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky 410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

Контакты: Никитина Наталья Михайловна, nikina02@yandex.ru
Contacts: Natalia Nikitina, nikina02@yandex.ru

Поступила 08.10.2022
Принята 01.11.2022

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения теноксикама (препарат Тексаред®) у больных активным аксиальным спондилоартритом (аксСпА).

Материал и методы. В исследование включены 35 пациентов с активным аксСпА, имеющие BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) $\geq 4,0$. Им назначался постоянный пероральный прием теноксикама (ТН, Тексаред®) в дозировке 20 мг/сут. В дальнейшем 5 пациентов были исключены из исследования в связи с прекращением приема препарата через 5–10 дней от начала лечения. В окончательный анализ включены 30 больных. Исходно и через 30 дней для оценки выраженности боли, скованности и активности болезни пациенты заполняли опросники в электронном виде с использованием Google Форм: проводились общая оценка боли в нижней части спины, определялась интенсивность ночной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также субъективные характеристики сна. Вычислялись индексы BASDAI, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index); оценивалась активность болезни по мнению врача по ВАШ. Определялся исходный уровень артериального давления (АД), пациенту выдавался дневник для амбулаторного измерения АД утром и вечером в течение 30 дней. Через 30 дней была проведена оценка амбулаторного контроля АД. Исходно и через 30 дней исследовались биохимические показатели крови, включая общий анализ крови и мочи.

Результаты и заключение. У больных аксСпА с высокой и очень высокой активностью отмечено положительное влияние терапии препаратом Тексаред® на активность заболевания. Эффект ТН развивается при регулярном приеме уже в течение первых 2 недель, а через 4 недели установлено отчетливое снижение выраженности боли в нижней части спины, уменьшение продолжительности утренней скованности. Препарат отличается хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности, отсутствием серьезных нежелательных явлений (НЯ) и незначительным числом НЯ, не требующих отмены терапии.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), теноксикам, постоянный прием НПВП

Для цитирования: Ребров АП, Никитина НМ, Магдеева НА, Богдалова ЛР. Применение теноксикама при активном аксиальном спондилоартрите – акцент на эффективность и безопасность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):612–617.

THE USE OF TENOXICAM IN ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS – FOCUS ON EFFICACY AND SAFETY

Andrey P. Rebrov, Natalia M. Nikitina, Nadezhda A. Magdeeva, Leyla R. Bogdalova

Purpose of the study – to study the efficacy and safety of tenoxicam (Texared®) in patients with active axial spondyloarthritis.

Material and methods. The study included 35 patients with active axial spondyloarthritis with BASDAI ≥ 4.0 . Patients were given continuous oral tenoxicam (Texared®, Dr. Reddy's Laboratories) at a dosage of 20 mg/day. Subsequently, 5 patients were excluded from the study due to discontinuation of the drug after 5–10 days of administration. 30 patients were included in the final analysis. Initially and after 30 days, to assess the severity of pain and stiffness, activity, patients filled out questionnaires in electronic form using Google forms, a general assessment of pain in the lower back and the intensity of night pain by the patient, subjective sleep characteristics were carried out. The doctor calculated the BASDAI, ASDAS-CRP, BASMI indices, and evaluated the activity according to the doctor's opinion. The baseline blood pressure level was determined, and a patient diary was issued for ambulatory blood pressure measurement in the morning/evening for 30 days. After 30 days, the patient's ambulatory blood pressure control was assessed. At baseline and after 30 days, biochemical blood parameters were studied, including a complete blood and urine test.

Results and conclusion. In patients with axial spondyloarthritis with high and very high activity, a positive effect of tenoxicam (Texared®) therapy on disease activity was noted. The effect of Texared® develops with regular use already during the first 2 weeks, and after 4 weeks there is a clear decrease in the severity of pain in the lower back, a decrease in the duration of morning stiffness. The drug is well tolerated, has a favorable safety profile, no serious adverse events and few side effects that do not require discontinuation of therapy.

Key words: axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), tenoxicam, chronic use of NSAIDs

For citation: Rebrov AP, Nikitina NM, Magdeeva NA, Bogdalova LR. The use of tenoxicam in active axial spondyloarthritis – focus on efficacy and safety. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(6):612–617 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-612-617

В настоящее время имеются работы, посвященные оценке эффективности и безопасности применения нестероидных проти-

вовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов со спондилоартритами (СпА), однако продолжается отработка оптимальной так-

тики их применения, поиск оптимальных схем лечения при разных нозологических формах СпА, возможностей обеспечения наилучшего соотношения польза/риск/экономическая эффективность лечения [1].

В лечении СпА НПВП выступают как препараты первой линии стартовой терапии, так и препараты базисной длительной терапии, поскольку применение НПВП при СпА рассматривается как патогенетическое лечение [2–5].

Распространенность заболевания составляет около 1%. Этиология и патогенез до конца не изучены, хотя установлено, что ведущую роль в развитии и прогрессировании болезни играет аутовоспаление. Именно воспаление в значительной мере обуславливает болевой синдром и снижение качества жизни.

Для больных анкилозирующим спондилитом (АС) показано, что длительный постоянный прием НПВП ассоциируется с уменьшением прогрессирования структурных изменений позвоночника и замедлением роста синдесмофитов [6, 7].

Теноксикам (ТН) относится к группе неселективных НПВП [8]. Он обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, помогает блокировать свободные радикалы, свободный гистамин, уменьшает поствоспалительное склерозирование тканей, снижает активность коллагеназы и протеогликаназы. ТН имеет ряд важных для практического применения преимуществ: при его пероральном приеме максимальная концентрация в плазме достигается в течение 2 часов; биодоступность достигает 100%; при длительном приеме не наблюдается кумуляции препарата; ТН обладает низким системным клиренсом и продолжительным периодом полувыведения, что дает возможность принимать его один раз в день. Эти особенности ТН позволяют рассматривать его как препарат выбора для лечения пациентов со СпА.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность применения теноксикама у пациентов с активным аксиальным спондилоартритом.

Материал и методы

В открытое одноцентровое проспективное контролируемое исследование включались пациенты с активным аксСпА, в том числе с анкилозирующим спондилитом (АС), получавшие терапию не менее месяца, но не достигшие значений индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) $\leq 4,0$ (день 0).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

Критериями включения в исследование являлись: возраст ≥ 18 лет; достоверный диагноз аксСпА, соответствующий критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), включая АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям.

Критериями исключения являлись: беременность или кормление грудью; использование парентеральных глюкокортикоидов (ГК) или прием ГК внутрь в дозе более 10 мг/сут.; язвы пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или кишечника; желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия; острые формы ишемической болезни сердца; инфаркт мозга или преходящие нарушения мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев; артериальные и венозные тромбозы в анамнезе; сердечная недостаточность (III–IV класса по NYHA (New York Heart Association)); большие хирургические вмешательства в течение 12 недель до скрининга; наличие указаний на бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких или на гиперреактивность бронхов; наличие любой другой тяжелой неконтролируемой патологии желудочно-кишечного тракта, печеночной, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем, любой активной вирусной, бактериальной или грибковой инфекции на момент обследования, интеркуррентных, клинически значимых инфекционных заболеваний в анамнезе, включая коронавирусную инфекцию в течение последних 6 месяцев, а также инфекций, потребовавших применения антибактериальной терапии менее чем за 4 недели до исходного визита; фибромиалгия; значимые лабораторные отклонения, включая снижение уровня гемоглобина < 85 г/л, тромбоцитов $< 125,000$ /мкл, повышение уровня глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, креатинина сыворотки крови > 140 мкмоль/л для женщин и 160 мкмоль/л для мужчин, аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы более 3 норм.

На неделе 0 всем больным назначался ТН (Тексаред®, Dr. Reddy's Laboratories) по 20 мг 1 раз в сутки. Эффективность лечения оценивалась через 30 дней после назначения препарата (неделя 4). Для оценки безопасности терапии регистрировались нежелательные явления (НЯ), определялось состояние жизненно важных функций, проводилось физикальное и лабораторное обследование. Все пациенты получали стабильную базисную терапию в течение 4 и более недель, предшествовавших исходному визиту. Ни один из пациентов ранее не принимал ТН. Доза антигипертензивных средств и других препаратов, назначавшихся для лечения сопутствующей патологии, была стабильной на протяжении 4 и более недель до исходного визита. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Было проведено 3 визита: исходно, через 14 дней (дистанционно) и через 30 дней от начала приема ТН. Исходно и через 30 дней проводились опрос, общий осмотр пациентов, оценивалась эффективность и переносимость терапии. Для оценки выраженности боли, скованности, активности заболевания пациенты заполняли опросники в электронном виде с использованием Google Форм, включающие общую оценку боли в нижней части спины, оценку интенсивности ночной боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), субъективных характеристик сна. На основании заполненных пациентами опросников врачом рассчитывались индексы BASDAI, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка), оценивалась активность заболевания по мнению врача по ЧРШ, врачом заполнялся опросник BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Определялся исходный уровень артериального давления (АД), выдавался дневник пациента для регистрации результатов амбулаторного измерения АД утром и вечером в течение 30 дней. Через 30 дней была проведена оценка динамики

АД согласно дневнику пациента. Пациенты заполняли анкету, содержащую следующие вопросы:

- 1) Как Вы оцениваете эффект терапии препаратом Тексаред® на утреннюю скованность в позвоночнике?
- 2) Как Вы оцениваете эффект терапии препаратом Тексаред® в целом?
- 3) Были ли у Вас побочные эффекты терапии?
- 4) Удовлетворены ли Вы результатами лечения Тексаредом®?
- 5) Хотели ли бы Вы продолжить прием препарата в будущем?

Исходно и через 30 дней исследовались биохимические показатели крови, общий анализ крови и мочи.

Через 14 дней при телефонном контакте уточнялся режим приема препарата, наличие НЯ; пациенты дистанционно заполняли опросники в Google Формах. Для оценки эффективности терапии больные должны были принимать ТН не менее 14 дней

Статистическая обработка данных проводилась с использованием средств Google, программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки распределения признака применяли методы Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка; нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания количественных признаков при нормальном распределении использовались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \delta$); для описания признаков при распределении, отличающемся от нормального, указывались медиана (Me) и [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определялся t-критерий Стьюдента для независимых групп. Сравнение статистической значимости различий количественных значений внутри одной группы проводили с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 35 пациентов (25 мужчин и 10 женщин) с активным аксСпА. При промежуточном визите на 14-й день от начала приема препарата 5 пациентов с АС были исключены из дальнейшего анализа в связи с прекращением приема препарата (на 5–10-й день) в связи с отсутствием эффекта (через 7 дней – 2 пациентки), развитием НЯ (через 10 дней – дестабилизация АД у 1 пациента с тяжелой гипертензией, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию; на 5-е сутки приема – диспепсия ($n=1$), при выполнении фиброэзофагогастроуденоскопии патологии не было выявлено; на 5-е сутки приема – кожная аллергическая реакция по типу крапивницы ($n=1$)).

Таким образом, в окончательный анализ было включено 30 пациентов с активным аксСпА. Нозологические формы аксСпА указаны в таблице 1.

Таблица 1. Нозологические формы аксиального спондилоартрита у пациентов, включенных в исследование, n (мужчины/женщины)

Нозология	Исходное число пациентов ($n=35$)	Число пациентов, включенных в окончательный анализ ($n=30$)
Анкилозирующий спондилит	27 (21/6)	22 (19/3)
Аксиальный спондилоартрит	8 (6/2)	8 (6/2)

Средний возраст больных на момент включения составил $43,7 \pm 9,7$ года, медиана возраста на момент постановки диагноза – 29 [24; 36] лет. Диагноз был установлен в среднем через 5 лет после появления первых симптомов болезни: в первый год болезни – у 8 пациентов, через 1–5 лет после начала болезни – у 15, более чем через 5 лет – у 12.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 2. У 16 (53,3%) больных поражение позвоночника сочеталось с периферическим артритом. Выявлена сопутствующая патология: артериальная гипертензия – у 12 (40%) больных; гастродуоденит вне обострения – у 11 (33,3%); хронический холецистит, хронический панкреатит вне обострения, жировой гепатоз – по 1 (3,3%) пациенту.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с активным аксиальным спондилоартритом ($n=30$)

Показатель	Значения
Возраст (годы), $M \pm \delta$	$42,8 \pm 9,6$
Длительность аксСпА с момента появления первых симптомов (годы), $M \pm \delta$	$28,1 \pm 8,7$ (от нескольких месяцев до 35 лет)
Возраст начала заболевания (годы), $M \pm \delta$	$29,7 \pm 9,1$
Псориаз, n	2 (у 2 – отягощенный семейный анамнез)
Периферический артрит, n	16
Энтезиты, n	12
Внепозвоночные проявления:	
Расширение корня аорты, n	1
Увеит в анамнезе, n	2
Базисная терапия:	
НПВП в постоянном режиме, n	14
НПВП в режиме по требованию, n	16
Синтетические базисные противовоспалительные препараты, n	6
Генно-инженерные биологические препараты, n	2

Примечание: аксСпА – аксиальный спондилоартрит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Два пациента получали в течение трех лет ингибиторы интерлейкина 17, однако у них сохранялась потребность в приеме НПВП.

Медиана оценки активности заболевания врачом составила 6 [5; 7] до начала терапии и 3 [2; 5] на фоне лечения ТН ($p < 0,0001$).

У пациентов на фоне проводимой терапии не выявлено статистически значимых изменений индексов активности заболевания и функционального индекса BASFI, выраженности боли и скованности по ЧРШ, однако отмечена отчетливая тенденция к улучшению этих показателей (табл. 3).

Таблица 3. Динамика показателей активности болезни на фоне лечения теноксикамом ($n=30$), $M \pm \delta$

Индексы активности	Исходно	Через 30 дней	p
BASDAI, $M \pm \delta$	$5,6 \pm 2,1$	$5,0 \pm 2,4$	0,28
ASDAS-CP5, $M \pm \delta$	$3,37 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,0$	0,7
BASFI, $M \pm \delta$	$4,1 \pm 2,4$	$4,2 \pm 2,7$	0,68
Общая оценка боли в нижней части спины по ЧРШ, $M \pm \delta$	$5,6 \pm 2,0$	$5,0 \pm 2,5$	0,26
Интенсивность ночной боли по ЧРШ, $M \pm \delta$	$4,8 \pm 2,5$	$3,6 \pm 2,9$	0,07

Примечание: BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CP5 – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением C-реактивного белка; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

На фоне постоянного приема ТН у 6 пациентов отмечено снижение индекса BASDAI на 20%, у 4 – более чем на 40%.

В таблице 4 представлены изменения активности спондилоартрита (по ASDAS-CPB) на фоне 30-дневной терапии ТН.

Таблица 4. Динамика активности спондилоартрита на фоне лечения ($n=30$), n (%)

Активность	Исходно	Через 30 дней
Низкая (ASDAS-CPB<2,1)	2 (6,7)	8 (26,7)
Высокая ($2,1 \leq$ ASDAS-CPB<3,5)	16 (53,3)	13 (43,3)
Очень высокая (ASDAS-CPB \geq 3,5)	12 (40)	9 (30)

Примечание: ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка

Исходно по индексу ASDAS-CPB, подавляющее число пациентов имели высокую и очень высокую активность (табл. 4). У 3 больных с высокой активностью СпА на фоне терапии ТН отмечено клинически значимое улучшение (снижения ASDAS-CPB на 1,1), но только у двух из них значения соответствовали низкой активности заболевания. В то же время низкой активности заболевания достигли еще 3 пациента, хотя изменения показателя были не столь значимыми.

Среди пациентов с очень высокой исходной активностью заболевания по ASDAS-CPB низкой активности достиг 1 пациент, тогда как клинически значимое улучшение наблюдалось еще у 4 пациентов. У части пациентов отмечена тенденция к улучшению показателя ASDAS-CPB, однако у 6 пациентов с высокой и у 3 с очень высокой активностью индекс ASDAS-CPB не менялся или имел тенденцию к повышению. Двум из этих пациентов с очень высокой активностью по ASDAS-CPB были в дальнейшем назначены генно-инженерные биологические препараты.

У 9 (30%) пациентов отмечено повышение функционального индекса BASFI на фоне постоянного приема НПВП. Параметры индекса BASMI, учитывая его медленную динамику, не использовали для окончательного анализа.

При анализе выраженности боли в нижней части спины по ЧРШ на фоне лечения ТН положительная динамика отмечена у 13 (43,3%) больных: у 6 – снижение на 1 балл, у 2 – на 2, у 4 – на 3, у 1 – на 4, у 1 – на 5. У 15 (50%) пациентов уменьшилась выраженность боли в ночные часы: у 3 – на 1 балл, у 6 – на 2, у 1 – на 3, у 2 – на 4, у 2 – на 6, у 1 – на 7.

Отмечено уменьшение продолжительности утренней скованности в позвоночнике у 13 (43,3%) из 30 пациентов, при этом у 6 из них уменьшились как продолжительность, так и выраженность скованности.

При оценке субъективных характеристик сна инсомния выявлена у большинства больных ($n=16$ – 53,3%), еще у 11 (36,7%) имелись пограничные значения (табл. 5), и только 3 (10%) пациента не имели нарушений сна.

Таблица 5. Качество сна у пациентов с активным аксиальным спондилоартритом исходно и на фоне лечения, n (%)

Число пациентов с данным диапазоном показателей	Исходно	Через 30 дней
Инсомния (менее 19 баллов)	16 (53,3)	17 (56,7)
Пограничные значения (19–21 балл)	11 (36,7)	9 (30)
Норма (22 балла и больше)	3 (10)	4 (13,3)

Через 30 дней после назначения ТН оценка сна существенно не изменилась по сравнению с исходной, в среднем составив $17,3 \pm 3,6$ и $16,7 \pm 3,7$ соответственно ($p>0,05$).

Качество сна у пациентов с инсомнией улучшилось через 30 дней у 2 пациентов, но только у одного достигло показателей нормы, при этом несколько пациентов из пограничных значений перешли в инсомнию. Таким образом, несмотря на положительный эффект терапии НПВП, нарушения сна купировать не удается. На нарушение сна оказывает влияние множество факторов наряду с теми, которые связаны с активностью заболевания и которые невозможно учесть при проведении краткосрочных наблюдательных исследований.

Серьезных нежелательных явлений на фоне 30-дневного приема препарата Тексаред® зафиксировано не было. Отмечено развитие 9 нежелательных явлений, не потребовавших отмены препарата. Данные о частоте развития нежелательных явлений на фоне приема препарата Тексаред® были сопоставимы с результатами других исследований.

На фоне постоянного приема препарата Тексаред® функция почек не изменялась. У 1 пациента наблюдалось умеренное повышение уровня трансаминаз крови, не потребовавшее отмены терапии, у 2 больных – дискомфорт в эпигастрии, купированный на фоне назначения ингибиторов протонной помпы. Чаще всего (у 6 (22,25%) пациентов) среди побочных эффектов регистрировалось повышение артериального давления, что потребовало коррекции плановой гипотензивной терапии. У одного из этих пациентов артериальная гипертензия была зарегистрирована впервые по данным дневника; повышение АД сохранялось и после отмены препарата Тексаред® (дополнительно анализировались результаты амбулаторного мониторинга АД в течение 14 дней после отмены препарата). У пациента после дополнительного обследования диагностирована гипертоническая болезнь, назначена плановая антигипертензивная терапия.

При анализе данных анкетирования пациентов при завершении исследования положительный эффект препарата Тексаред® различной степени выраженности отмечали 24 (80%) пациента (табл. 6).

Таблица 6. Результаты анкетирования пациентов по влиянию 30-дневной терапии препаратом Тексаред® на скованность и общую активность заболевания ($n=30$)

Эффект	Влияние на скованность в позвоночнике, n (%)	Влияние на общую активность заболевания, n (%)
Выраженный	5 (16,6)	3 (10,0)
Умеренный	8 (26,7)	9 (30,0)
Слабый	9 (30,0)	11 (36,7)
Нет эффекта	8 (26,7)	7 (23,3)

После завершения исследования 4 (14,8%) пациента отметили, что эффект терапии значительно превосходил эффект от приема предыдущих НПВП, и выразили желание продолжить терапию препаратом Тексаред® после окончания исследования. Остальные пациенты оценивали эффект препарата как сопоставимый с таковым от ранее применяемых препаратов.

Из преимуществ назначения Тексареда® больные отмечали удобство приема – однократный прием в сутки, – что представляется важным для сохранения приверженности терапии.

Обсуждение

До настоящего времени среди пациентов распространено мнение о возможности приема НПВП коротким курсом и возникновении побочных эффектов при длительном применении. Несмотря на то что НПВП являются базисной терапией для пациентов со СпА, лечение представляет трудности, связанные как с особенностями самой патологии и возможностью влияния на процесс, так и с сохраняющейся низкой приверженностью пациентов лечению.

По результатам проведенного исследования менее 50% (14 из 30) пациентов на момент включения в исследование получали в постоянном режиме НПВП, несмотря на имеющиеся рекомендации по ведению пациентов со СпА. В реальной практике для увеличения приверженности пациентов лечению необходимо информировать больных о накопительном эффекте НПВП и о его базисном противовоспалительном эффекте при аксиальном спондилоартрите.

Теноксикам (Тексаред®) — один из препаратов из группы неселективных НПВП. Длительный опыт использования препарата в реальной клинической практике, накопленный врачами разных стран мира, делает теноксикам одним из препаратов с высокой эффективностью и безопасностью. Меньшая кратность приема позволяет повысить приверженность лечению, экономическую эффективность и безопасность. Эффективность и благоприятный профиль безопасности данного препарата подтверждается и полученными нами данными.

Ведется активная дискуссия о том, через какое время от начала приема НПВП следует оценивать их эффективность: через 2 недели, через 4 недели или через 12 недель. Полученные нами данные свидетельствуют, с одной стороны, о недостаточном временном периоде в 4 недели для развития статистически значимых изменений величин индексов BASDAI, BASFI. Но с другой стороны, уже через 4 недели терапии у 50% пациентов отмечено уменьшение выраженности боли в спине в ночные часы по ВАШ, у 43,3% — уменьшение общей выраженности боли, что делает обоснованным использование анализа этих показателей для оценки эффективности терапии в ранние сроки приема препарата. Снижение активности заболевания на основании анализа динамики показателя опросника ASDAS-СРБ, включающего, наряду с вопросами о функциональной активности, и уровень высокочувствительного СРБ, подтверждает выраженный противовоспалительный эффект препарата Тексаред®.

Особенностью нашего исследования явилось использование Google Форм, заполняемых на планшете самим

пациентом на визитах и дистанционно через 14 дней, позволившее выделить приверженных лечению пациентов для объективного проведения анализа в дальнейшем. Согласно наблюдению за пациентами, срок до 14 дней приема препаратов (в отсутствии развития побочных эффектов) не может являться достаточным для оценки эффективности терапии.

Тенденция к повышению уровня артериального давления является класс-специфичным эффектом всей группы НПВП. Использование амбулаторного контроля АД (ведение дневников пациентами) позволяет провести своевременную коррекцию гипотензивной терапии на фоне терапии НПВП.

Заключение

У пациентов с аксиальным спондилоартритом с высокой и очень высокой активностью отмечено положительное влияние терапии теноксикамом (Тексаред®) на активность заболевания. Эффект препарата Тексаред® развивается при регулярном приеме уже в течение первых 2 недель, а через 4 недели установлено отчетливое снижение выраженности боли в нижней части спины, уменьшение продолжительности утренней скованности. Препарат отличается хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности, отсутствием серьезных нежелательных явлений и незначительным числом побочных эффектов, не требующих отмены терапии.

Статья подготовлена в рамках выполнения научной программы «Изменение выраженности Скованности и уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при применении ТЕНОКСИКАМА у пациентов с активным Аксиальным спондилоартритом — 4-недельное проспективное открытое контролируемое наблюдение (СТЕНА)» при поддержке компании «Dr. Reddy's Laboratories».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гайдукова ИЗ, Мазуров ВИ. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):134-140. [Gaidukova IZ, Mazurov VI. The efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):134-140 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2019119051134
2. Na YR, Yoon YN, Son DI, Seok SH. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model. *PLoS One*. 2013;8(5):e63451. doi: 10.1371/journal.pone.0063451
3. Kumagai K, Kubo M, Imai S, Toyoda F, Maeda T, Okumura N, et al. The COX-2 selective blocker etodolac inhibits TNF α -induced apoptosis in isolated rabbit articular chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19705-19715. doi: 10.3390/ijms141019705
4. Dong X, Li R, Xiu P, Dong X, Xu Z, Zhai B, et al. Meloxicam executes its antitumor effects against hepatocellular carcinoma in COX-2-dependent and -independent pathways. *PLoS One*. 2014;9(3):e92864. doi: 10.1371/journal.pone.0092864
5. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: A Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1152-1160. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677
6. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-1374. doi: 10.1136/ard.2010.145995
7. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, 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

8. Каратеев АЕ. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые

возможности. *Consilium Medicum.* 2018;20(9):88-94. [Karateev AE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in clinical practice: New opportunities. *Consilium Medicum.* 2018;20(9):88-94 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.88-94

Ребров А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Никитина Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>.

Магдеева Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>

Богдалова Л.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5247-5815>

Прогностические факторы, ассоциирующиеся с достижением минимальной активности болезни у больных ранним псориазическим артритом после 12 месяцев терапии с применением стратегии «лечение до достижения цели»

Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, Е.Е. Губарь, С.И. Глухова

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

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

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

Поступила 29.08.2022
Принята 01.11.2022

Целью терапии больных псориазическим артритом (ПсА) является достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ). Преимущества применения стратегии «лечение до достижения цели» (Т2Т, «treat-to-target») у больных ранним ПсА продемонстрированы ранее в исследованиях ТИСОРА и РЕМАРКА. Однако прогностические факторы достижения МАБ у пациентов с ПсА на ранней стадии болезни в настоящее время не изучены.

Цель исследования – определить предикторы достижения минимальной активности болезни у больных ранним ПсА после 12 месяцев терапии по принципам стратегии «лечение до достижения цели».

Материал и методы. В исследование включено 77 больных ранним ПсА (36 мужчин и 41 женщина), соответствующих критериям CASPAR. Средний возраст составил $36,9 \pm 10,45$ года, средняя длительность ПсА – $11,1 \pm 10,0$ месяцев, средняя длительность псориаза – $82,8 \pm 92,1$ месяца. Исходно и затем каждые 3 месяца проводилось стандартное клиническое обследование для определения активности ПсА. Все пациенты получали метотрексат (МТ) подкожно в максимальной дозе 20 мг в неделю; 29 больным с недостаточной эффективностью МТ через 3–9 мес. к лечению был добавлен генно-инженерный биологический препарат. Эффективность терапии оценивали через 12 мес. по достижению МАБ. Анализировали влияние на эффект лечения исходных значений следующих показателей: индекс массы тела (ИМТ); число болезненных суставов (ЧБС); число припухших суставов (ЧПС) из 66; боль; оценка активности заболевания пациентом (ОЗП); оценка активности заболевания врачом; С-реактивный белок (СРБ); оценка по НАQ (Health Assessment Questionnaire); BSA (Body Surface Area); возраст; длительность псориаза (Пс) и ПсА; утомляемость по опроснику FACIT 4 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Для каждой переменной с помощью однофакторной модели логистической регрессии определялось отношение шансов, характеризующее выраженность ассоциации с достижением МАБ.

Результаты. Через 12 мес. МАБ достигли 45 (58%) из 77 пациентов. Пациенты с ранним ПсА, достигшие и не достигшие МАБ через 12 мес., статистически значимо различались между собой по исходным значениям ЧБС, ЧПС, боли, ОЗП, СРБ, НАQ, FACIT, наличию энтезитов, дактилитов и поражения ногтей. Длительность ПсА и Пс, а также значения ИМТ и BSA не оказали влияния на достижение МАБ через 12 мес. Шансы достичь МАБ через 12 мес. были статистически значимо выше у больных ранним ПсА с ЧБС < 3, ЧПС < 3, интенсивностью боли ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, СРБ ≤ 5 мг/л, НАQ $\leq 0,5$, FACIT > 30 баллов, не имеющих энтезитов, дактилитов и поражения ногтей.

Заключение. Высокую вероятность достижения МАБ после 12 мес. лечения с использованием стратегии Т2Т имеют пациенты с ранним ПсА, которые исходно характеризовались преимущественно олигоартритом, умеренной активностью, отсутствием энтезитов, дактилитов, поражения ногтей, серьезных функциональных нарушений и утомляемости.

Ключевые слова: ранний псориазический артрит, стратегия «лечение до достижения цели», минимальная активность заболевания, прогностические факторы

Для цитирования: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ. Прогностические факторы, ассоциирующиеся с достижением минимальной активности болезни у больных ранним псориазическим артритом после 12 месяцев терапии с применением стратегии «лечение до достижения цели». *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):618–623.

PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH ACHIEVING MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN EARLY PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS TREATED ACCORDING TO “TREAT-TO-TARGET” STRATEGY WITHIN 12 MONTHS

Elena Yu. Loginova, Tatiana V. Korotaeva, Elena E. Gubar, Svetlana I. Glukhova

Background. The goal of “treat-to-target” strategy (T2T) in psoriatic arthritis (PsA) is attaining remission or minimal disease activity (MDA). The benefits of T2T are shown recently in the study TICOPA and REMARCA. But prognostic factors for achievement MDA in PsA patients (pts) at the early-stage hasn't been studied yet.

Objective – to determine the prognostic factors associated with achievement of minimal disease activity within 12 months (mo) of treatment according to T2T strategy in early psoriatic arthritis patients.

Methods. 77 pts (M/F=36/41) with early PsA fulfilling the CASPAR criteria were included. Mean age 36.9 ± 10.45 years, PsA duration 11.1 ± 10.0 mo, psoriasis duration 82.8 ± 92.1 mo. At baseline (BL) and at 12 mo of therapy PsA activity by tender joints count (TJC) out of 68; swelling joints count (SJC) out of 66; pain; patient global assessment disease activity (PGA) using visual analogue scale; CRP; dactylitis, enthesitis by LEI and plantar fascia;

BSA; HAQ and fatigue by FACIT 4 scale were evaluated. A score FACIT <30 indicates severe fatigue, the higher the score – the better the quality of life. All pts were given therapy with Methotrexate (MTX) s/c, 29 pts with ineffectiveness of MTX after 3–9 mo of treatment were added biologic DMARDs. The one-factor model of logistic regression was used to identify a group of features that are associated with achievement MDA.

Results. By 12 mo of therapy, the proportion of pts who have reached MDA (5/7) were calculated. Pts were split into 2 groups: MDA+ ($n=45$) and MDA- ($n=32$). Comparative analysis of BL features in both groups and one-factor model of logistic regression showed the following features were associated with achievement MDA: TJC and SJC <3 ($p<0.001$); PGA ≤ 20 mm ($p<0.001$); pain ≤ 15 mm ($p<0.001$); CRP ≤ 5 mg/l ($p<0.03$); HAQ ≤ 0.5 ($p<0.001$); FACIT >30 points ($p<0.021$); absent of entesitis ($p<0.003$), dactylitis ($p<0.029$) and nail damage ($p<0.012$). Early PsA pts with combination of these features on first visit have more chance to achieve MDA in comparison to PsA pts without them (OR=9.684 [95% CI: 4.6–20.4]).

Conclusion. It is a combination of features on first visit – oligoarthritis, moderate activity, absent of entesitis, dactylitis, nail psoriasis, significant impact on function and fatigue – that constitutes a clinical prognostic factors for achievement MDA after 12 mo of treatment in pts with early PsA according T2T.

Key words: early psoriatic arthritis, “treat-to-target” strategy, minimal disease activity, prognostic factors

For citation: Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Glukhova SI. Prognostic factors associated with achieving minimal disease activity in early psoriatic arthritis patients treated according to “treat-to-target” strategy within 12 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):618–623 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-618-623

Псориатический артрит (ПсА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у больных псориазом (Пс) [1]. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни и социальную адаптацию больных. В настоящее время для лечения больных ПсА применяется стратегия «лечение до достижения цели» (Т2Т, treat-to-target), предусматривающая регулярный мониторинг активности болезни и, при необходимости, усиление терапии каждые 3–6 месяцев [2]. Целью стратегии является достижение ремиссии, низкой или минимальной активности болезни (МАБ) [3], которые непосредственно связаны с уменьшением рентгенологического прогрессирования заболевания и улучшением качества жизни пациентов. Применение этой стратегии, особенно при раннем ПсА (длительностью до 2 лет), позволяет быстро достигать целей терапии и существенно улучшить прогноз заболевания, чему способствует также раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [2, 4]. Однако прогностические факторы достижения МАБ у пациентов с ПсА на ранней стадии болезни в настоящее время не изучены. Отсутствуют предиктивные математические модели, позволяющие с высокой степенью вероятности определить когорту пациентов, быстро отвечающих на традиционную терапию и имеющих относительно благоприятный прогноз течения болезни. Создание такой модели позволит оптимизировать ведение больных ранним ПсА в реальной клинической практике.

Цель исследования – определить предикторы достижения минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом после 12 месяцев терапии с применением стратегии Т2Т.

Материал и методы

В исследование включено 77 больных ранним ПсА (36 мужчин и 41 женщина), соответствующих критериям CASPAR. Средний возраст составил $36,9 \pm 10,45$ года, средняя длительность ПсА – $11,1 \pm 10,0$ месяца, средняя длительность Пс – $82,8 \pm 92,1$ месяца. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологической терапии при Ранних активных Артритах), протокол которого утвержден локальным этическим комитетом [4].

Исходно и затем каждые 3 месяца проводилось стандартное клиническое обследование для оценки активности ПсА. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах, активность заболевания, по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм). Оценивалось состояние энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) по результатам исследования латерального надмышечка плечевой кости, медиального мышечка бедренной кости, места прикрепления ахиллова сухожилия. В дополнение к LEI исследовалось место прикрепления подошвенной фасции (ПФ) к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных областей определяли наличие или отсутствие болезненности по следующей градации: «да» – 1; «нет» – 0. Максимальный счет энтезитов – 8. Оценивали число пальцев с дактилитом; 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 по Вестергрену (СОЭ, мм/ч).

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (Body Surface Area; от 0 до 100%). При $BSA > 3\%$ определяли индекс активности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Activity and Severity Index) (от 0 до 72 баллов). Считали, что $PASI < 5$ или $BSA < 5\%$ соответствует низкой активности Пс; $5 \leq PASI < 10$ или $5 \leq BSA \leq 10\%$ – умеренной активности Пс; $PASI > 10$ или $BSA > 10\%$ – высокой активности Пс.

Все пациенты получали метотрексат (МТ) подкожно в максимальной дозе 20 мг в неделю; 32 (41,6%) больным с недостаточным ответом на МТ через 3–6 месяцев к лечению был добавлен ГИБП.

Эффективность терапии оценивали через 12 месяцев по достижению МАБ (5 критериев из 7): ЧБС ≤ 1; ЧПС ≤ 1; PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3%; боль ≤ 15 мм; ОЗП ≤ 20 мм; HAQ ≤ 0,5; число воспаленных энтезисов ≤ 1 [3]. Анализировали влияние на достижение МАБ следующих исходных показателей: индекс массы тела (ИМТ), ЧБС68, ЧПС66, ОЗП, боль, ОЗВ, СРБ, HAQ, BSA, возраст, длительность Пс, длительность ПсА, утомляемость.

Утомляемость определяли по опроснику FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) [5, 6], в котором ответы пациента оцениваются в баллах от 0 до 52. Счет по FACIT <30 указывает на сильную усталость. Чем выше счет, тем меньше утомляемость и выше качество жизни.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили. Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при значениях частот менее 10). 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 $p < 0,05$. Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ) для каждой переменной, определяющее выраженность ассоциации с достижением МАБ, с использованием однофакторной модели логистической регрессии.

Результаты

До начала лечения у всех пациентов отмечался полиартрит умеренной или высокой активности, медианы соответствующих показателей составили: ЧБС68 – 8 [6; 14]; ЧПС66 – 7 [5; 11]; ОЗП – 55 [48; 69] мм; боли – 54 [49; 69] мм; ОЗВ – 56 [48; 68] мм; DAPSA – 29,5 [23,8; 36,1]; СРБ – 16,6 [8,6; 31] мг/л; СОЭ – 20 [10; 34] мм/ч; число воспаленных энтезисов – 0 [0; 2]; число пальцев с дактилитом – 1 [0; 2]. Аксиальные проявления в виде постоянной воспалительной боли в спине и рентгенологически достоверного сакроилиита (двустороннего 2-й стадии и более) были выявлены у 19 (24,7%) больных. Отмечалось ограниченное псориатическое поражение кожи: медиана BSA

составила 2,5 [1; 6]%. Пс ногтей выявлен у 56 (72,7%) больных. ИМТ составил в среднем $26,3 \pm 4,5$ кг/м². Пациенты обследуемой группы характеризовались умеренно выраженными функциональными нарушениями (среднее значение НАQ – $0,82 \pm 0,48$) и средней степенью утомляемости (медиана FACIT – 36 [29; 42]). Исходно 1 пациентка имела МАБ и сохранила ее через 12 месяцев.

После 12 месяцев терапии МАБ достигли 45 (58%) пациентов. 21 (46,7%) пациенту из них через 3–6 месяцев после начала терапии в связи с недостаточной эффективностью МТ к лечению был добавлен ГИБП: адалимумаб (АДА) получали 13 больных, устекинумаб (УСТ) – 6 больных, цертолизумаб пэгол (ЦЗП) – 1 больной, этанерцепт (ЭТЦ) – 1 больной. В группе не достигших МАБ 11 (34,4%) пациентов получали ГИБП (6 из них имели спондилит): АДА – 8 больных; УСТ, ЦЗП и ЭТЦ – по 1 больному.

Сравнение исходных показателей пациентов с ранним ПсА, достигших и не достигших МАБ через 12 месяцев, показало статистически значимые различия по ЧБС, ЧПС, боли, ОЗП, НАQ (для всех $p < 0,001$), уровню СРБ ($p < 0,03$), FACIT ($p < 0,021$), наличию энтезисов ($p < 0,003$), дактилитов ($p < 0,029$) и поражения ногтей ($p < 0,012$). Длительность ПсА и Пс, а также значения ИМТ и BSA не оказали влияния на достижение МАБ через 12 месяцев. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1.

Результаты математического моделирования показали, что шансы достичь МАБ через 12 месяцев были статистически значимо выше у больных ранним ПсА с ЧБС < 3, ЧПС < 3, интенсивностью боли ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, СРБ ≤ 5 мг/л, НАQ $\leq 0,5$, FACIT > 30, без энтезисов, дактилитов и поражения ногтей (ОШ = 9,684 [95% ДИ: 4,6–20,4]). Факторы риска, ассоциированные с достижением МАБ, представлены на рисунке 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ исходных клинических показателей у больных ранним псориатическим артритом, достигших и не достигших минимальной активности болезни через 12 месяцев (абс.)

Параметры	МАБ достигнута (n=45)	МАБ не достигнута (n=32)	ОШ (95% ДИ)	p
СРБ ≤ 5 мг/л	37	19	3,164 [1,118; 8,953]	0,03
НАQ $\leq 0,5$	41	13	14,981 [4,311; 52,063]	0,001
ИМТ ≤ 30	34	23	1,209 [0,433; 3,380]	0,717
ЧБС68 < 3	44	10	96,800 [11,638; 805,147]	0,001
ЧПС66 < 3	44	9	112,444 [13,408; 943,035]	0,001
Боль ≤ 15 мм	41	3	99,083 [20,600; 476,579]	0,001
ОЗП ≤ 20 мм	41	7	36,607 [9,727; 137,768]	0,001
BSA $\leq 3\%$ и/или PASI ≤ 1	40	23 (из 31)	2,783 [0,814; 9,515]	0,103
FACIT > 30	35 (из 38)	17 (из 25)	5,490 [1,291; 23,356]	0,021
Отсутствие энтезисов	44	20 (из 31)	24,200 [2,922; 200,458]	0,003
Отсутствие дактилитов	43	24 (из 31)	6,271 [1,206; 32,617]	0,029
Отсутствие псориаза ногтей	32 (из 44)	14	3,429 [1,308; 8,984]	0,012
Длительность ПсА ≤ 9 мес.	32	17	2,172 [0,842; 5,602]	0,109
Длительность псориаза ≤ 36 мес.	25	11	2,386 [0,935; 6,090]	0,069
СОЭ ≤ 30 мм/ч	38	26	1,253 [0,378; 4,156]	0,713

Примечание: МАБ – минимальная активность болезни; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СРБ – С-реактивный белок; НАQ – Health Assessment Questionnaire; ИМТ – индекс массы тела; ЧБС68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС66 – число припухших суставов из 66; ОЗП – оценка активности заболевания пациентом; BSA – Body Surface Area; PASI – индекс активности и тяжести псориаза (Psoriasis Activity and Severity Index); FACIT – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ПсА – псориатический артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Отношение шансов, 95% ДИ

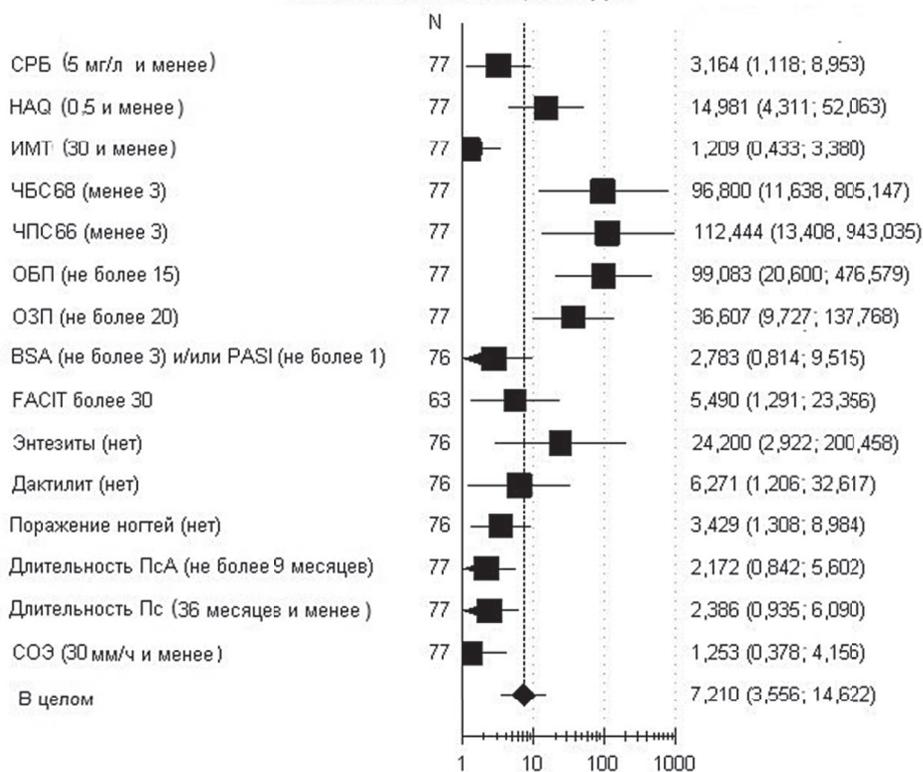


Рис. 1. Факторы, ассоциированные с достижением минимальной активности болезни: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; CRP – C-реактивный белок; HAQ – Health Assessment Questionnaire; ИМТ – индекс массы тела; ЧБС68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС66 – число припухших суставов из 66; ОБП – оценка боли пациентом; ОЗП – оценка активности заболевания пациентом; BSA – Body Surface Area; PASI – индекс активности и тяжести псориаза (Psoriasis Activity and Severity Index); FACIT – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ПсА – псориатический артрит; Пс – псориаз; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Обсуждение

В реальной клинической практике, несмотря на проводимую активную терапию, в том числе иммуномодулирующую, больные ПсА редко достигают ремиссии и МАБ, а качество их жизни остается неудовлетворительным [7–9]. К возможным причинам недостаточной эффективности лечения относят особенности индивидуального ответа на тот или иной лекарственный препарат, клинические и генетические характеристики пациента. Установлено также, что пациенты с ранней стадией ПсА (при длительности болезни не более 2 лет) статистически значимо чаще и быстрее достигают ремиссии и МАБ по сравнению с длительно болеющими [10].

В нашем исследовании у пациентов с ранним ПсА МАБ была достигнута в 58% случаев, что совпадает с результатами многоцентрового наблюдательного исследования R. Queiro и соавт. [11], в котором при длительности ПсА до 2 лет МАБ через 1 год отмечалась в 55,5% случаев и в 58,3% – при повторном обращении в клинику еще через год. Имеется очень мало данных о предикторах МАБ у пациентов с недавно начавшимся ПсА. Такие данные имеют решающее значение, поскольку терапия, которая назначается для изменения неблагоприятного течения ПсА, с большей вероятностью приводит к успеху на ранней стадии болезни. В этом исследовании авторы использовали метод машинного обучения для выявления ряда переменных, связанных с достижением МАБ у пациентов с недавно начавшимся ПсА. Полученная ими

прогностическая модель показала, что наибольшей предиктивной значимостью обладали PROs (Patient Reported Outcomes, или параметры, которые оцениваются пациентом), в частности боль, ОЗП, HAQ-DI (HAQ – Disability Index), и PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease). В нашем исследовании, помимо оценки боли, ОЗП и HAQ, высокой значимостью обладали также ЧПС и ЧБС.

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза псориатической болезни, и внедрение новых классов лекарственных средств, включая таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и широкий спектр ГИБП, остаются нерешенными вопросы прогнозирования результатов терапии. Одним из путей решения этой проблемы может быть внедрение принципов прецизионной медицины (область персонафицированной медицины), которая изучает визуализационные особенности, гистологические данные и молекулярно-генетический профиль пациентов. Однако практическая реализация такого подхода затруднена, так как в настоящее время при ПсА отсутствуют генетические и молекулярные маркеры, которые позволят прогнозировать ответ на тот или иной лекарственный препарат [12].

Отсутствие надежных биомаркеров повышает значимость клинического фенотипирования пациентов до начала лечения. В связи с этим мы предприняли попытку клинического фенотипирования больных ранним ПсА с наилучшим ответом на лечение в течение года, применив метод математического моделирования.

По данным нашего исследования, высокую вероятность достижения МАБ через 12 месяцев имеют пациенты с ранним ПсА, у которых при первом обращении к врачу были отмечены следующие исходные показатели: ЧБС<3 и ЧПС<3; ОЗП≤20 мм, боль≤15 мм; СРБ≤5 мг/л; HAQ≤0,5; FASIT>30 баллов; отсутствие энтезитов, дактилитов и поражения ногтей.

Часть признаков, вошедших в нашу прогностическую модель, включены в критерии МАБ. Такие признаки, как дактилит, псориатическое поражение ногтей, усталость, не учитываются при определении МАБ, но, согласно рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [13], относятся к факторам неблагоприятного прогноза течения ПсА. Установлено, что дактилиты и псориатическое поражение ногтей ассоциируются с эрозивным процессом в периферических суставах [14, 15], а структурные повреждения тесно связаны с функциональной недостаточностью, которая оценивается с помощью HAQ [16].

Наличие активного воспалительного процесса и факторов неблагоприятного прогноза влияет на выбор терапии и является основанием для назначения ГИБП. Кроме того, энтезит с функциональными нарушениями и активный спондилит являются показаниями к ускоренному назначению ГИБП без предварительного лечения СБПВП [17]. В нашем исследовании среди пациентов с ранним ПсА, достигших МАБ через 12 месяцев, до начала лечения преимущественно отсутствовали факторы неблагоприятного прогноза, такие как полиартрит с множественными эрозиями суставов, тяжелые функциональные нарушения, предшествующая терапия глюкокортикоидами, а также спондилит, тяжелые энтезиты и дактилиты. Однако среди пациентов, достигших МАБ, почти половине (46,7%) потребовалось назначение ГИБП в связи с наличием активного спондилита или упорного периферического артрита с недостаточной эффективностью СБПВП после 3–6 месяцев терапии.

По нашим данным, пациенты с олигоартритом лучше отвечают на лечение. Однако по мнению D. Gladman и соавт. [18], несмотря на ограниченное число пораженных суставов, олигоартрит с умеренной активностью заболевания по тяжести течения может ничем не отличаться от полиартрита, за исключением более редкого развития дактилита, и требует

назначения активного лечения. В наблюдательных когортах показано, что олигоартрит часто сочетается со спондилитом и энтезитами. Эти особенности олигоартрита и наши данные о лучшем ответе на раннюю терапию подтверждают обоснованность модификации рекомендаций EULAR 2019 г. [13] о возможности назначения ГИБП пациентам с олигоартритом с наличием факторов неблагоприятного прогноза.

Заключение

МАБ достигают более половины больных ранним ПсА после 12 месяцев терапии по принципам Т2Т. По данным нашего исследования, пациенты с ранним ПсА, достигшие МАБ через год после начала терапии, исходно характеризовались преимущественно олигоартритом, умеренной активностью, отсутствием энтезитов, дактилитов, поражения ногтей, серьезных функциональных нарушений и утомляемости. Эти клинические признаки являются прогностическими предикторами достижения МАБ после 12 месяцев лечения больных ранним ПсА по принципам стратегии Т2Т. Выявление группы пациентов с наилучшим ответом и благоприятным прогнозом, особенно на ранней стадии ПсА, позволит оптимизировать терапию и улучшить исходы заболевания.

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, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции 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.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)]
2. 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
3. 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
4. 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. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):22-29 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890522-29
5. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-939. doi: 10.1136/ard.2006.065763
6. Cella D, Wilson H, Shalhoub H, Revicki DA, Cappelleri JC, Bushmakina AG, et al. Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis. *J Patient Rep Outcomes*. 2019;3:30. doi: 10.1186/s41687-019-0115-4
7. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, Cox V, Kremer J, Mease P, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000395. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000395
8. Lubrano E, Perrotta FM, Scryfallano S, Coates LC, Helliwell P. Sustained very low disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Ther*. 2019;6:521-528. doi: 10.1007/s40744-019-00171-w

9. Alten R, Conaghan PG, Strand V, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in psoriatic arthritis patients receiving immunomodulatory therapy: Results from a large multinational real-world study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1615-1626. doi: 10.1007/s10067-019-04446-z
10. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Седунова М.В., Приставский И.Н., 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
11. Queiro R, Seoane-Mato D, Laiz A, Agirregoikoa EG, Montilla C, Park HS, et al.; Proyecto REAPSER Study Group. Minimal disease activity (MDA) in patients with recent-onset psoriatic arthritis: Predictive model based on machine learning. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):153. doi: 10.1186/s13075-022-02838-2
12. Jadon DR, Stober C, Pennington SR, FitzGerald O. Applying precision medicine to unmet clinical needs in psoriatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:609-627. doi: 10.1038/s41584-020-00507-9
13. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
14. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: A marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):188-190. doi: 10.1136/ard.2003.018184
15. Antony AS, Allard A, Rambojun A, Lovell CR, Shaddick G, Robinson G, et al. Psoriatic nail dystrophy is associated with erosive disease in the distal interphalangeal joints in psoriatic arthritis: A retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1097-1102. doi: 10.3899/jrheum.180796
16. Fedec Olmos CM, Alvarez-Calderon O, Hervás Marín D, Ivorra Cortés J, Pujol Marco C, Román Ivorra JA. Relationship between structural damage with loss of strength and functional disability in psoriatic arthritis patients. *Clin Biomech*. 2019;68:169-174. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2019.06.009
17. 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
18. Gladman DD, Starr M, Cividino A, Gaudreau AJ, Jelley J, Nicholson D, et al. Canadian rheumatologists' perspectives on moderate psoriatic arthritis and oligoarticular psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(11):1692-1697. doi: 10.3899/jrheum.201195

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>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-4285-0869>

Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* связан с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту в российской когорте пациентов

М.Ю. Крылов¹, Ш.Ф. Эрдес¹, Н.В. Коновалова², Д.А. Варламов²

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology 127550, Russian Federation, Moscow, Timiryazevskaya str., 42

Контакты:

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

Поступила 20.04.2022

Принята 01.11.2022

Введение. В последнее время многочисленные исследования показали, что полиморфизмы гена *TNFAIP3* связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным воспалительным заболеваниям, включая системную красную волчанку, системную склеродермию, ревматоидный артрит и псориаз. Однако результаты исследований, посвященных изучению ассоциаций между полиморфизмами гена *TNFAIP3* и риском развития анкилозирующего спондилита (АС), неоднозначны и малочисленны.

Цель исследования — изучить возможную ассоциацию rs10499194 полиморфизма гена *TNFAIP3* с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту и его клиническим фенотипам.

Материалы и методы. Полиморфизм rs10499194 С/Т гена *TNFAIP3* был изучен у 200 пациентов с АС (130 мужчин и 70 женщин). Все больные имели диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.), и высокую активность заболевания. У всех пациентов были исследованы демографические и клинико-серологические характеристики. Возраст больных составил в среднем $39,4 \pm 12,6$ года, длительность заболевания — $15,0 \pm 10,6$ года. 175 из 200 (87,5%) пациентов были серопозитивны по HLA-B27. У 125 (62,5%) больных выявлен периферический артрит, у 148 (74,0%) — энтезиты, у 137 (68,5%) — коксит. Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* был изучен с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени, с помощью набора компании «Синтол».

Результаты. Анализ частот генотипов и аллелей не показал статистически значимых различий с контрольной группой. При стратификации по полу, возрасту, клиническим проявлениям выявлена ассоциация генотипа СТ с повышенным риском АС среди мужчин (отношение шансов (ОШ) — 2,24; $p=0,010$), генотипа ТТ и аллеля Т с высоким риском развития периферического артрита (ОШ=3,94; $p=0,019$ и ОШ=1,64; $p=0,027$ соответственно). Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у носителей генотипа ТТ был статистически значимо выше, чем при наличии генотипа СТ ($p=0,002$).

Заключение. Настоящее исследование подтвердило связь генетического полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с АС. Стратификация по полу и клиническим проявлениям показала ассоциацию генотипа СТ с повышенным риском АС среди мужчин, генотипа ТТ и аллеля Т — с высоким риском развития периферического артрита и высоким значением BASDAI у носителей генотипа ТТ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, ген *TNFAIP3*, полиморфизм rs10499194, генотип rs10499194ТТ, пол, периферический артрит, индекс BASDAI

Для цитирования: Крылов МЮ, Эрдес ШФ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* связан с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту в российской когорте пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):624–629.

RS10499194 GENE POLYMORPHISM TNFAIP3 IS ASSOCIATED WITH A PREDISPOSITION TO ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A RUSSIAN COHORT OF PATIENTS

Mikhail Yu. Krylov¹, Shandor F. Erdes¹, Nina V. Kononova², Dmitry A. Varlamov²

Background. Recently, numerous studies have shown that *TNFAIP3* gene polymorphisms have been associated with susceptibility to certain autoimmune inflammatory diseases, including systemic lupus erythematosus, scleroderma, rheumatoid arthritis and psoriasis. However, the results of studies devoted to the study of associations between *TNFAIP3* gene polymorphisms and the risk of ankylosing spondylitis (AS) are ambiguous and few.

The aim of the study was to study the possible association of rs10499194 polymorphism of the *TNFAIP3* gene with a predisposition to AS and its clinical phenotypes.

Material and methods. The rs10499194 S/T polymorphism of the *TNFAIP3* gene was studied in two hundred patients with AS (130 men and 70 women). All patients were diagnosed with AS, according to the modified New York criteria, 1984 and high activity of the disease. Demographic and clinical-serological characteristics were studied in all patients. The average age of patients was 39.4 ± 12.6 years; the average duration of the disease was 15.0 ± 10.6 years. Out of 200 patients, 175 (87.5%) were seropositive for HLA-B27 antigen. Extra axial arthritis was detected in 125 (62.5%) patients, 148 (74.0%) had enthesitis, 137 (68.5%) had coxitis. The polymorphism rs10499194 of the *TNFAIP3* gene was studied using an allele-specific polymerase chain reaction in real time (PCR-RV) using the Synthol kit.

Results. The analysis of the frequencies of genotypes and alleles did not show significant differences with the control group. Stratification by sex, age, and clinical manifestations showed an association of the CT genotype with an increased risk of AS among men (OR=2.24; $p=0.010$), the TT genotype and the T allele with a high risk of predisposition to the development of extra axillary peripheral arthritis (OR=3.94; $p=0.019$ and OR=1.64; $p=0.027$ respectively). The BASDAI index was statistically significantly higher in carriers of the TT genotype compared to the CT genotype ($p=0.002$).

Conclusion. The present study confirmed the association of the genetic polymorphism rs10499194 of the *TNFAIP3* gene with AS. Stratification by gender and clinical manifestations showed an association of the CT genotype with an increased risk of AS among men, the TT genotype and the T allele with a high risk of predisposition to the development of extra axillary peripheral arthritis and a high BASDAI index in carriers of the TT genotype.

Key words: ankylosing spondylitis, *TNFAIP3* gene, rs10499194 polymorphism, rs10499194 TT genotype, gender, extraaxillary arthritis, BASDAI
For citation: Krylov MYu, Erdes SF, Konvalova NV, Varlamov DA. Polymorphism rs10499194 of the *TNFAIP3* gene is not associated with a predisposition to ankylosing spondylitis in the Russian cohort of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):624–629 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-624-629

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. По своей природе АС относится к мультифакториальным заболеваниям, развивающимся с участием генетических и средовых факторов. Семейные и близнецовые исследования показали четкую наследственную природу АС, характеризующуюся сильной связью с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, ассоциирующимся с локусом В HLA класса I главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) [2]. При этом АС развивается только у 1–5% носителей HLA-B27 аллеля [3], что указывает на существование других не-HLA-B27 генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию [4].

До настоящего времени многие потенциальные генетические факторы, не связанные с HLA, включая некоторые локусы восприимчивости, были обнаружены в ходе исследования полногеномных ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) [5, 6]. Поскольку обнаруженные ассоциации не могут полностью объяснить их связь с заболеванием, несомненно, существуют и другие генетические локусы, связанные с патогенезом АС [7].

Одним из них является ген *TNFAIP3* (tumor necrosis factor alpha induced protein 3). Ген кодирует белок 3, являющийся ферментом, модифицирующим убиквитин, который чаще обозначается как белок A20 и является критически важным для ингибирования регуляции сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF- κ B, nuclear factor каппа В) после передачи сигнала через рецептор фактора некроза опухоли (ФНОР), Toll-подобные рецепторы (ТПР) и рецептор интерлейкина 1 (ИЛ-1R). Чрезмерная активация NF- κ B пути может приводить к избыточной экспрессии многих провоспалительных генов, вызывая воспалительные реакции и поражение тканей [8, 9]. A20 играет значительную роль в регуляции созревания и функции дендритных клеток (ДК). ДК с неактивным A20-белком ингибировали регуляторные Т-клетки (Treg), Т-хелперные (Th) клетки, а также гиперактивированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые продуцировали интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [10]. В последнее время многочисленные исследования показали, что полиморфизмы гена *TNFAIP3* были связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным воспалительным заболеваниям, включая системную красную волчанку (СКВ) [11], системную склеродермию (ССД) [12], ревматоидный артрит (РА) [13] и псориаз [14].

Цель настоящего исследования заключалась в проверке гипотезы о возможной ассоциации полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту и некоторым его клиническим фенотипам в русской популяции. Подобное исследование в России не проводилось.

Материалы и методы

В настоящее исследование было включено пациентов с АС, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2020–2021 гг. Все больные имели диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [15], и высокую активность заболевания. У всех были исследованы демографические и клинико-серологические характеристики. Возраст пациентов составлял в среднем $39,4 \pm 12,6$ года, длительность заболевания — $15,0 \pm 10,6$ года. 175 из 200 (87,5%) пациентов были серопозитивны по HLA-B27. У 125 (62,5%) больных выявлен внеаксиальный артрит, у 148 (74,0%) — энтезисы, у 137 (68,5%) — коксит. Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) составила 16,5 [7; 47] мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) — 7,5 [2,1; 28] мг/л, индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 5,6 [4,6; 6,6], индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — 3 [2,3; 3,7]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Генетический анализ

У всех участников исследования при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови. Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* был изучен с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью набора компании «Синтол» (Россия), разработанного по нашей просьбе, согласно рекомендациям производителя.

Статистический анализ

Различия в распределении частот генотипов и аллелей среди пациентов и в контроле анализировались с помощью критерия χ^2 . В контрольную группу включены доноры крови, в основном мужчины. В генетическом исследовании полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* были использованы частотные характеристики, приведенные в статье И.А. Гусевой и соавт. [16]. Клинические фенотипы были представлены как дихотомические переменные. Нормальные распределения сравнивались с использованием анализа дисперсии ANOVA post hoc или χ^2 -теста Стьюдента и представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$) или как медиана и (25-й; 75-й перцентили). Для каждого полиморфизма было рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) для оценки предрасположенности к АС и клиническим фенотипам в зависимости от носительства исследованных генотипов или аллелей. При малых значениях вариабельностей был использован 2-сторонний критерий Фишера. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрический метод Манна – Уитни. Уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым. Анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В настоящее исследование были включены 130 мужчин и 70 женщин с АС. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных (n=200)

Параметры	Значения
Пол (муж./жен.), n	130/70
Возраст (годы), M±SD	39,4±12,6
Возраст начала заболевания (годы), M±SD	24,1±10,1
Длительность болезни (годы), Me [25-й; 95-й перцентили]	12 [8; 20,5]
HLA-B27-позитивность, n (%)	175 (87,5)
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 95-й перцентили]	16,5 [7; 47]
СРБ (мг/л), Me [25-й; 95-й перцентили]	7,5 [2,1; 38]
BASDAI, Me [25-й; 95-й перцентили]	5,6 [4,6; 6,6]
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 95-й перцентили]	3 [2,3; 3,7]

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

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs10499194 у пациентов с АС и в контроле представлено в таблице 2. Распределение генотипов среди пациентов АС и в контрольной группе соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Анализ распределения частот генотипов и аллелей не выявил статистически значимых различий между больными АС и контрольной группой.

Стратификационный анализ ассоциаций rs10499194 полиморфизма с риском АС по полу, возрасту и клиническим фенотипам

Для оценки возможных ассоциаций между изученным полиморфизмом и предрасположенностью к АС пациенты были стратифицированы по полу, возрасту, наличию периферического артрита, энтезита, коксита и активности АС, которая оценивалась по индексам BASDAI и ASDAS. Данные представлены в таблице 3.

Обнаружена статистически значимая связь изученного полиморфизма с гендерными различиями в распределении генотипов. Частота генотипа СТ в группе мужчин была более чем в 2 раза выше, чем у женщин

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей rs10499194 полиморфизма в русской когорте пациентов с анкилозирующим спондилитом и в контрольной группе

Ген TNFA1P3 С/Т	Генотипы			Аллели	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Контроль* (n=309), n (%) (n=309)	150 (48,5)	128 (41,5)	31 (10,0)	428 (69,3)	190 (30,7)
Больные АС (n=200), n (%)	93 (46,5)	82 (41,0)	25 (12,5)	268 (66,8)	132 (33,2)
ОШ (95% ДИ)	0,91 (0,63–1,32)	0,99 (0,68–1,45)	1,29 (0,70–2,34)	0,89 (0,79–1,40)	1,12 (0,85–1,48)
p	p=0,610	p=0,961	p=0,374	p=0,418	p=0,418

Примечание: * – из статьи И.А. Гусевой и соавт. [16]; АС – анкилозирующий спондилит; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов rs10499194 полиморфизма в зависимости от пола и клинических проявлений у больных АС

Ген TNFA1P3 С/Т	Генотипы			Аллели	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Пол: , n (%)					
мужчины (n=130)	55 (42,3)	62 (47,7)	13 (10,0)	172 (66,1)	88 (33,8)
женщины (n=70)	38 (54,3)	20 (28,6)	12 (17,1)	96 (68,1)	44 (31,9)
ОШ (95% ДИ)	–	2,24 (1,16–4,43) ,	–	–	–
p	–	p=0,010	–	–	–
Возраст, лет					
≤ 39 лет (n=110)	52 (47,3)	43 (39,1)	13 (11,8)	147 (66,8)	69 (33,2)
≥ 39 лет (n=90)	39 (43,3)	39 (43,3)	12 (13,3)	117 (53,2)	63 (46,8)
Артрит+ (n=121)	52 (43,0)	48 (39,7)	21 (17,3)	152 (62,8)	90 (37,2)
Артрит– (n=79)	41 (51,9)	34 (43,0)	4 (5,1)	116 (73,1)	42 (26,9)
ОШ (95% ДИ)	–	–	3,94 (1,25–16,34)	–	1,64 (1,03–2,61)
p	–	–	p=0,019	–	p=0,027
Энтезит+ (n=148)	65 (43,9)	65 (43,9)	18 (12,2)	195 (65,9)	101 (32,6)
Энтезит– (n=50)	26 (52,0)	17 (34,0)	7 (14,0)	69 (69,6)	31 (30,4)
Коксит+ (n=136)	63 (46,3)	56 (41,2)	17 (12,5)	182 (66,9)	90 (33,1)
Коксит– (n=62)	28 (45,2)	26 (41,9)	8 (12,9)	82 (66,1)	42 (33,9)
BASDAI<4 (n=40)	19 (47,5)	19 (47,5)	2 (5,0)	57 (71,2)	23 (28,8)
BASDAI≥4 (n=158)	73 (46,2)	62 (39,2)	23 (14,5)	208 (65,8)	108 (34,2)
ASDAS<2,1 (n=70)	35 (50,0)	25 (35,7)	10 (14,3)	95 (67,8)	45 (32,2)
ASDAS≥2,1 (n=128)	56 (43,7)	57 (44,5)	15 (11,7)	169 (66,0)	87 (34,0)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; «+» – наличие признака; «–» – отсутствие признака; жирным шрифтом выделены сравнимые показатели

[ОШ=2,24 (95% ДИ: 1,16–4,43; $p=0,010$)]. Стратификационный анализ показал статистически значимую ассоциацию rs10499194 полиморфизма с периферическим артритом у пациентов с АС. Все больные были разделены на две группы: с наличием артрита (+) и отсутствием артрита (–), в которых анализировалось распределение частот генотипов и аллелей rs10499194 полиморфизма. Носительство мутантного генотипа ТТ в 3,94 раза повышало риск развития периферического артрита у пациентов с АС [ОШ=3,94 (95% ДИ: 1,25–16,34; $p=0,019$)], а носительство аллеля Т повышало риск артрита в 1,64 раза [ОШ=1,64 (95% ДИ: 1,03–2,61; $p=0,027$)]. Носительство аллеля С дикого типа, наоборот, снижало риск развития артрита [ОШ=0,61 (95% ДИ: 0,38–0,97; $p=0,027$)].

У пациентов с высокой активностью АС (BASDAI \geq 4,0) отмечалась несколько более высокая частота мутантного генотипа ТТ по сравнению с пациентами, имевшими умеренную активность (BASDAI $<$ 4,0), однако различия не достигали статистической значимости (14,5% и 5,0%). Не выявлено статистически значимых различий между носительством мутантного аллеля Т и генотипа ТТ и предрасположенностью к артриту в зависимости от пола пациентов. Проведенный аналогичный анализ не выявил статистически значимых ассоциаций rs10499194 полиморфизма с возрастом пациента, наличием энтезитов и коксита.

Обсуждение

Предпосылкой для настоящего исследования служит мнение многих исследователей, согласно которому большинство частых ревматических заболеваний имеют общие предрасполагающие генетические факторы. Нами была выдвинута гипотеза о возможной ассоциации полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с предрасположенностью к АС и некоторым его клиническим фенотипам в русской популяции пациентов. Ранее было установлено, что ряд генетических полиморфизмов гена *TNFAIP3* связан с различными аутоиммунными заболеваниями, включая РА, СКВ, ССД, псориаз и др. Ряд исследований показал, что полиморфизм rs610604 гена *TNFAIP3* является генетическим маркером восприимчивости к псориазу [11] и болезни Грейвса [17]. G. Ogozco и соавт. [18] установили, что другой полиморфизм rs13207033 обеспечивает защиту от РА, в то время как rs6920220 обуславливает повышенный риск развития РА. В нашем исследовании, проведенном ранее, также была выявлена ассоциативная связь полиморфизмов rs675520 и rs10499194 гена *TNFAIP3* с риском развития РА в русской популяции [16]. В полногеномном исследовании R.R. Graham и соавт. [19] подтвердили положительную связь rs10499184 полиморфизма с предрасположенностью к СКВ. В немецком когортном исследовании «случай-контроль» было показано, что варианты rs10499194 повышают риск рассеянного склероза [20]. В то же время при некоторых аутоиммунных заболеваниях мутация rs10499194 играет защитную роль. В исследовании GWAS было показано, что минорный аллель Т rs10499194 играет протективную роль в предрасположенности к РА [21]. S. Prahallad и соавт. [22] обнаружили сильную ассоциацию вариантов rs10499194 со сниженным риском ювенильного идиопатического артрита. В нашем исследовании мы не выявили связи rs10499194 полиморфизма, представляющего собой замену основания С на Т с предрасположенностью к АС. Полученные

данные отличаются от результатов исследования, проведенного в китайской популяции пациентов с АС [23]. Авторы продемонстрировали, что аллель Т rs10499194 и генотип СТ в гене *TNFAIP3* были связаны со сниженным риском АС. Полиморфизм rs10499194 снижал риск у мужчин в возрасте \geq 29 лет, имеющих BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) $<$ 4, BASDAI $<$ 4 и позитивных по HLA-B27. Кроме того, была показана связь комбинированного гаплотипа rs13207033A-rs10499194T полиморфизмов гена *TNFAIP3* со сниженной восприимчивостью к АС. Снижение риска развития РА у носителей rs10499194 полиморфизма было показано в исследовании M. Wang и соавт. [13]. В работе X. Chang и соавт. [24] были получены противоположные результаты: носители генотипа СТ имели повышенный риск развития РА в китайской популяции. Данное исследование установило связь rs10499194 полиморфизма с полом. Известно, что среди мужчин АС встречается в 2 раза чаще, чем среди женщин. Частота генотипа СТ в группе мужчин была более чем в 2 раза выше, чем в группе женщин [ОШ=2,24 (95% ДИ: 1,16–4,43; $p=0,010$)]. Последние исследования позволили показать четкий половой диморфизм иммунного ответа между полами. Мужчины с АС имели статистически значимо более высокие уровни ФНО- α и ИЛ-17А по сравнению с женщинами [25]. В другом исследовании было показано, что некоторые гаплотипы гена тканевой-неспецифической щелочной фосфатазы и ANKH гена ассоциированы с АС у мужчин в отличие от женщин [26, 27]. Половой диморфизм при АС наблюдается во внеаксиальных (ВАП) и внескелетных (ВСП) проявлениях. Среди наиболее частых ВСП отмечают острый передний увеит, который у мужчин встречается чаще, чем у женщин (соответственно в 33,3 и 28,5% случаев) [28]. Несколько исследований показали более высокую частоту воспалительного заболевания кишечника у женщин по сравнению с мужчинами [29]. Энтезиты также чаще встречаются среди женщин [30].

В настоящем исследовании мы впервые установили связь rs10499194 полиморфизма гена *TNFAIP3* с высоким риском развития одного из внеаксиальных проявлений АС – периферического артрита. У носителей мутантного ТТ генотипа риск развития артрита был почти в 4 раза выше по сравнению с СС генотипом дикого типа (ОШ=3,88; $p=0,020$). Носительство аллеля Т повышало риск в 1,61 раза (ОШ=1,61; $p=0,034$).

Полученные нами данные позволяют предполагать, что изученный полиморфизм гена *TNFAIP3* не определяет восприимчивость к АС в русской популяции. С другой стороны, данные об участии rs10499194 полиморфизма в формировании предрасположенности к развитию периферического артрита согласуются с ранее опубликованным сообщением об ассоциации этого полиморфизма с предрасположенностью к РА [17, 24,25].

Заключение

Настоящее исследование подтвердило связь генетического полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с АС. Анализ частот генотипов и аллелей у больных не показал статистически значимых различий с контрольной группой. Стратификация по полу и клиническим проявлениям выявила ассоциацию генотипа СТ с повышенным риском АС среди мужчин, генотипа ТТ и аллеля Т с высоким риском

предрасположенности к развитию периферического артрита и с тенденцией к высокой активности АС у носителей генотипа ТТ.

Для верификации полученных данных необходимы дальнейшие исследования функциональных свойств rs10499194 мутации и ее связи с АС в разных популяционных группах.

Исследование проводилось в рамках научной темы; регистрационный № НИОКТР АААА-А19-119021190147-6.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):474-476 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-476 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
2. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241-249. doi: 10.1002/art.1780270301-5
3. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:675-690. doi: 10.1053/berh.2002.0243
4. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:883-886. doi: 10.1136/ard.59.11.883
5. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(2):123-127. doi: 10.1038/ng.513
6. Lin Z, Bei JX, Shen M, Li Q, Liao Z, Zhang Y, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis. *Nat Genet*. 2011;44(1):73-77. doi: 10.1038/ng.1005
7. Reveille JD. Biomarkers in axial spondyloarthritis and low back pain: A comprehensive review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):617-634. doi: 10.1007/s10067-021-05968-1
8. Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF-kappaB in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Res*. 2011;21:146-158. doi: 10.1038/cr.2010.175
9. Sun SC, Chang JH, Jin J. Regulation of nuclear factor-kappaB in autoimmunity. *Trends Immunol*. 2013;34:282-289. doi: 10.1016/j.it.2013.01.004
10. Liu X, Qin H, Wu J, Xu J. Association of TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk: A meta-analysis. *Gene*. 2018;668:155-165. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.062
11. Allanore Y, Saad M, Dieudé P, Avouac J, Distler JH, Amouyel P, et al. Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet*. 2011;7(7):e1002091. doi: 10.1371/journal.pgen.1002091
12. Zhang L, Yuan X, Zhou Q, Shi J, Song Z, Quan R, et al. Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis risk: A meta-analysis. *Arch Med Res*. 2017;48(4):386-392. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.08.003
13. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, Zhou X, Liu RP, Mi YY. TNFAIP3 gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2016;7(50):82933-82942. doi: 10.18632/oncotarget.12638
14. Li XL, Yu H, Wu GS. Investigating the genetic association of HCP5, SPATA2, TNIP1, TNFAIP3 and COG6 with psoriasis in Chinese population. *Int J Immunogenet*. 2014;41:503-507. doi: 10.1111/iji.12150
15. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
16. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ, Лучихина ЕЛ, Новиков АА, Александрова ЕН, и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):21-30. [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, Luchikhina EL, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):21-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-21-30
17. Song RH, Yu ZY, Wang Q, Muhali FS, Jiang WJ, Xiao L, et al. Polymorphisms of the TNFAIP3 region and Graves' disease. *Autoimmunity*. 2014;47(7):459-465. doi: 10.3109/08916934.2014.914504
18. Orozco G, Hinks A, Eyre S, Ke X, Gibbons LJ, Bowes J, et al. Combined effects of three independent SNPs greatly increase the risk estimate for RA at 6q23. *Hum Mol Genet*. 2009;18(14):2693-2699. doi: 10.1093/hmg/ddp193
19. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, Hackett R, Lessard CJ, Leon JM, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2008;40(9):1059-1061. doi: 10.1038/ng.200
20. Hoffjan S, Okur A, Epplen JT, Wieczorek S, Chan A, Akkad DA. Association of TNFAIP3 and TNFRSF1A variation with multiple sclerosis in a German case-control cohort. *Int J Immunogenet*. 2015;42(2):106-110. doi: 10.1111/iji.12183
21. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, de Bakker PI, Maller J, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2007;39(12):1477-1482. doi: 10.1038/ng.2007.27
22. Prahalad S, Hansen S, Whiting A, Guthery SL, Clifford B, McNally B, et al. Variants in TNFAIP3, STAT4, and C12orf30 loci associated with multiple autoimmune diseases are also associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2124-2130. doi: 10.1002/art.24618
23. Yang J, Hu X, Wu M, Ma Y, Zhang X, Chen M, et al. TNFAIP3 genetic polymorphisms reduce ankylosing spondylitis risk in Eastern Chinese Han population. *Sci Rep*. 2019;9(1):10209. doi: 10.1038/s41598-019-46647-1
24. Zhang X, Li W, Zhang X, Zhao L, Zhang X, Jiang L, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 were associated with the risks of rheumatoid arthritis in northern Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2014;15:56. doi: 10.1186/1471-2350-15-56
25. Gracey E, Yao Y, Green B, Qiayum Z, Baglaenko Y, Lin A, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-689. doi: 10.1002/art.39464
26. Tsui HW, Inman RD, Reveille JD, Tsui FW. Association of a TNAP haplotype with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):234-243. doi: 10.1002/art.22307
27. Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, Reveille JD, Tsui FW. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: Gender

- differences. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R513-R525. doi: 10.1186/ar1701
28. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-959. doi: 10.1136/ard.2007.075754
29. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582
30. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al.; Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):687-695. doi: 10.1007/s10067-011-1890-3

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

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

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

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

Синдром Снеддона

Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова,
Д.В. Юдин, Д.Ю. Кулаков, Г.Р. Аветисян

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

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

Контакты:

Андрияшкина Дарья Юрьевна,
andryashkina.darya@yandex.ru
Contacts: Darya Andriyashkina,
andryashkina.darya@yandex.ru

Поступила 14.03.2022
Принята 01.11.2022

Приведен клинический случай рецидивирующих острых нарушений мозгового кровообращения у больного молодого возраста, которому диагностирован синдром Снеддона. У пациента выявлены полиморфизмы генов: гомозиготный 4G/5G – в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*), C807T – в гене гликопротеина I (*GpIa*), T1565C – в гене гликопротеина III (*GpIIIa*), G1639A – в гене эпоксидредуктазы витамина K (*VKORC1*), – а также повышение уровня гомоцистеина, которые являлись факторами риска тромбоза.

Ключевые слова: синдром Снеддона, рецидивирующие инсульты, острое нарушение мозгового кровообращения, livedo racemose, сетчатое ливедо, нейрокожный синдром, антифосфолипидный синдром, васкулопатия, антикоагулянты, антиагреганты

Для цитирования: Андрияшкина ДЮ, Кондрашов АА, Шостак НА, Демидова НА, Юдин ДВ, Кулаков ДЮ, Аветисян ГР. Синдром Снеддона. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):630–637.

SNEDDON SYNDROME: A RARE DIAGNOSIS

Daria Yu. Andriyashkina, Artem A. Kondrashov, Nadezhda A. Shostak, Natalia A. Demidova,
Denis V. Yudin, Dmitry Yu. Kulakov, Goar R. Avetisian

The study objective is to demonstrate a rare cause of recurrent acute cerebrovascular diseases in a young patient – Sneddon syndrome. The patient revealed gene polymorphism: homozygous 4G/5G in the plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*) gene, C807T in the glycoprotein I gene (*GpIa*), T1565C in the glycoprotein III gene (*GpIIIa*), G1639A in the vitamin K epoxide reductase gene (*VKORC1*), increased homocysteine, which were risk factors for thrombosis.

Key words: Sneddon syndrome, recurrent strokes, acute cerebrovascular disease, livedo racemose, livedo reticularis, neuroectodermal syndrome, antiphospholipid syndrome, vasculopathy, anticoagulants, antiplatelets

For citation: Andriyashkina DYu, Kondrashov AA, Shostak NA, Demidova NA, Yudin DV, Kulakov DYu, Avetisian GR. Sneddon syndrome: A rare diagnosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):630–637 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-630-637

Введение

Синдром Снеддона (СС) – редкая невоспалительная васкулопатия мелких и средних артерий, характеризующаяся поражением кожи в виде генерализованного livedo racemosa (LR) в сочетании с повторяющимися ишемическими цереброваскулярными событиями.

Первое упоминание о LR представил S. Ehrmann (1907), описав у пациента с сифилисом особенности кожного паттерна в виде «синего тонкого ветвления деревьев» или узора «разветвленного освещения», усиливающегося на холоде [1]. В конце 50-х годов XX века появились первые единичные описания случаев сочетания характерных кожных изменений и неврологических симптомов [2, 3]. Пять лет спустя британский дерматолог Ян Брюс Снеддон (1965) сообщил о шести пациентах с тяжелыми генерализованными изменениями кожного покрова (которые были обозначены как livedo reticularis) и «множественными цереброваскулярными нарушениями ограниченного и доброкачественного характера» [4]. Термин «СС» стал использоваться с конца 1970-х годов [5].

Несмотря на то что с 1965 г. зарегистрирован ряд случаев СС, никаких определенных доказательств этнических различий в распространенности заболевания не выявлено.

В большинстве имеющихся публикаций речь идет об отдельных клинических случаях или небольших когортных наблюдениях [6]. Было подсчитано, что заболеваемость СС составляет 4 случая на 1 млн в год среди населения в целом [7]. Среди пациентов, госпитализированных по поводу инсульта, частота СС варьирует от 0,25 до 0,5% [8]. Уровень смертности составляет 9,5% при средней длительности заболевания 6,2 года [7].

Примерно 80% пациентов с СС – женщины, которым диагноз установлен в среднем в 40 лет, однако выявлены случаи развития СС у девочек в возрасте 10 лет и у женщин старше 60 лет [4, 9]. Частота СС среди мужчин значительно меньше, чем у женщин. Так, из 6 пациентов, описанных I.B. Sneddon [4], только 1 был мужчиной. Из 46 пациентов, наблюдаемых С. Francès и соавт. [10], доля мужчин составила 26,1%, а E. Volayir и соавт. [11] не наблюдали ни одного случая развития СС среди мужчин. Более того, некоторые пациенты с предполагаемым СС и манифестацией его во взрослом состоянии имеют едва различимые симптомы и признаки с раннего детского возраста [12, 13]. СС возникает спорадически, однако описано несколько семейных случаев заболевания [14].

Этиопатогенез СС остается неизвестным, но предполагают два основных механизма развития клинических проявлений – ауто-

иммунный/воспалительный и тромбофилический. Наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) практически у каждого второго пациента с СС позволяет рассматривать данное заболевание как вариант первичного антифосфолипидного синдрома (АФС), однако у остальной части больных аФЛ не обнаруживаются, что позволяет считать СС самостоятельным заболеванием.

Ряд авторов показали, что клинические проявления при СС имеют аутосомно-доминантный тип наследования с полной или неполной пенетрантностью [15, 16]. Q. Zhou и соавт. [17] идентифицировали новые мутации *CECR1* в хромосоме 2, кодирующей ADA2 – фермент аденозиндеаминазу 2, который важен для метаболизма пуринов. Дефицит или потеря функции фермента приводит к множеству клинических фенотипов, включая васкулопатию, инсульт и гематологические аномалии [18].

В связи с редкостью заболевания и трудностями верификации диагноза приводим собственное клиническое наблюдение СС у пациента мужского пола.

Клиническое наблюдение

У больного получено информированное согласие на представление данных в научных и педагогических целях.

Пациент Г., 46 лет, обратился на кафедру факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в сентябре 2020 г. с жалобами на выпадение полей зрения обоих глаз, снижение памяти, замедление скорости речи.

Из анамнеза жизни известно, что пациент работает охранником алмазов. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами отрицает, не курит.

С весны 2016 г. больной отметил изменение окраски кожного покрова нижней части спины «по типу сетки синяков» (рис. 1), которые с течением времени распространились по всей спине, коже верхних и нижних конечностей. Появившиеся кожные изменения не сопровождались болевым синдромом и зудом, усиливались при вертикальном положении тела и уменьшались в горизонтальном положении. В конце 2016 г. пациент отметил изменение окраски кожи фаланг пальцев стоп, особенно большого пальца правой стопы (приобрел малиновую окраску; рис. 2). После незначительной травмы правой стопы в быту отметил появление боли в первом пальце и изменение цвета кожного покрова, в связи с чем консультирован сосудистом хирургом, который диагностировал у пациента синдром Рейно. По результатам ультразвукового ангиосканирования вен и артерий нижних конечностей данных, свидетельствующих о нарушении кровотока, не выявлено. Рекомендованное лечение, включающее пентоксифиллин 400 мг/сут., никотиновую кислоту 2,0 мл/сут. внутримышечно (№ 10), депротеинизированный гемодериват крови телят 400 мг/сут. внутримышечно (№ 10) и курс внутривенного введения алпростатида, имело положительный эффект. В течение 2017 г. повторно проведены два курса внутривенного введения алпростатида со стойким положительным эффектом. При амбулаторном обследовании в ноябре 2017 г. выявлено повышение артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст.; в анализах крови – увеличение



Рис. 1. Пациент Г., фото кожного покрова спины: синюшная неравномерная сетчатая окраска кожи (фото из архива пациента, 2016 г.)



Рис. 2. Пациент Г., стойкий цианоз фаланг стоп (фото из архива пациента, 2016 г.)



Рис. 3. Пациент Г., стойкий цианоз фаланг стоп. Некроз концевой фаланги II пальца левой стопы (фото из архива пациента, 2018 г.)

содержания общего холестерина и триглицеридов. Рекомендован постоянный прием лизиноприла 10 мг/сут., для нормализации состава липидов назначена комбинация розувастатина и фенофибрата, на фоне лечения достигнуты оптимальные значения показателей АД и липидного профиля.

С ноября 2018 г. больной отметил ухудшение состояния в виде появления боли и изменения окраски кожи пальцев стоп с последующим формированием дистальных некрозов II пальцев обеих стоп (рис. 3). Консультирован ревматологом, рекомендована плановая госпитализация после разрешения гнойно-воспалительного процесса. На амбулаторном этапе проведены обследования для исключения АФС, системной красной волчанки и системной склеродермии (ССД). Результаты иммунологического обследования представлены в таблице 1. Антинуклеарный фактор (АНФ) составил 1/160 (норма – до 1/160), другие показатели в пределах нормальных значений. Выполнена капилляроскопия ногтевого ложа: изменения соответствуют синдрому Рейно.

Таблица 1. Иммунологический анализ крови пациента Г. (2018 г.)

Показатели	Результат	Норма
СРБ	1,9 мг/л	0,00–5,00 мг/л
аКЛ IgG	0,1 GPL	0,0–10,0 GPL
аКЛ IgM	0,1 MPL	0,0–7,0 MPL
аβ2-ГП IgG	0,1 Ед/мл	0,0–7,0 Ед/мл
аβ2-ГП IgM	0,1 Ед/мл	0,0–8,0 Ед/мл
D-димер	<0,1 мг/л	0,0–8,0 мг/л
АНФ (Нер-2)	1/160	<1/160
Антитела к двуспиральной ДНК	0,7 МЕ/мл	0,0–20,0 МЕ/мл
Антицентромерные антитела	0,1 Ед/мл	0,0–10,0 Ед/мл
Антитела к Scl-70	0,1 Ед/мл	0,0–25,0 Ед/мл
Криоглобулины	отрицательно	отрицательно

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; аКЛ – антитела к кардиолипину; IgG, IgM – иммуноглобулин G, M; аβ2-ГП – антитела к β2-гликопротеину; АНФ – антинуклеарный фактор

Таблица 2. Анализ крови пациента Г. на наличие гематогенной тромбофилии (2019 г.)

Мутация	Результат
4G/5G в гене PAI-1	+/+
C807 в гене Gplа (ген гликопротеина 1)	+/+
T1565C в гене GpIIIa (ген гликопротеина III)	+/+
G1639A в гене VKORC1 (ген эпоксидредуктазы витамина K)	+/+

В феврале 2019 г. пациент перенес первый эпизод «острого нарушения мозгового кровообращения (ОМНК) по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии» с развитием левосторонней гемианопсии. На фоне проводимой многокомпонентной сосудистой терапии состояние пациента улучшилось – регрессировали вестибулярные нарушения, однако изменения полей зрения сохранялись. После выписки рекомендован прием эналаприла, аспирина.

В марте 2019 г. выполнены анализы на наследственную тромбофилию (табл. 2): выявлен гомозиготный полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), C807T – в гене гликопротеина I (Gplа), T1565C – в гене гликопротеина III (GpIIIa), G1639A – в гене эпоксидредуктазы витамина K (VKORC1), повышение гомоцистеина.

В мае 2019 г. после разрешения гнойно-воспалительного процесса в пальцах стоп большой проходил стационарное обследование в специализированном ревматологическом отделении, где установлен диагноз: ССД, вероятная. Синдром Рейно. Дигитальные некрозы II пальцев обеих стоп. За время госпитализации и обследования выявлено аневризматическое расширение аорты, консультирован кардиохирургом, оперативное лечение не показано.

В апреле 2020 г. у пациента произошел повторный эпизод ОМНК в бассейне правой средней мозговой артерии. Выполнена магнитно-резонансная ангиография, при которой патологии не выявлено. По данным ультразвукового ангиосканирования брахиоцефальных артерий выявлен гемодинамически незначимый атеросклеротический стеноз левой общей сонной артерии (20–25%). После стабилизации состояния пациент переведен в неврологическое отделение, где при обследовании получен положительный результат ПЦР-анализа (полимеразная цепная реакция) на коронавирусную инфекцию; по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония (выраженность изменений по КТ – I степень). Пациент переведен в терапевтическое отделение для долечивания. Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по приему амлодипина, валсартана, клопидогреля, сотагексала, розувастатина, мексидола.

С 20 июля по 2 августа 2020 г., во время плановой госпитализации в ФГБНУ «Научный центр неврологии», пациент дважды перенес ОМНК в разных бассейнах головного мозга (рис. 4). По заключению офтальмолога выявлены ангиопатия сетчатки, левосторонняя гомонимная нижнеквадрантная гемианопсия; признаков внутричерепной гипертензии, затрудненного венозного оттока

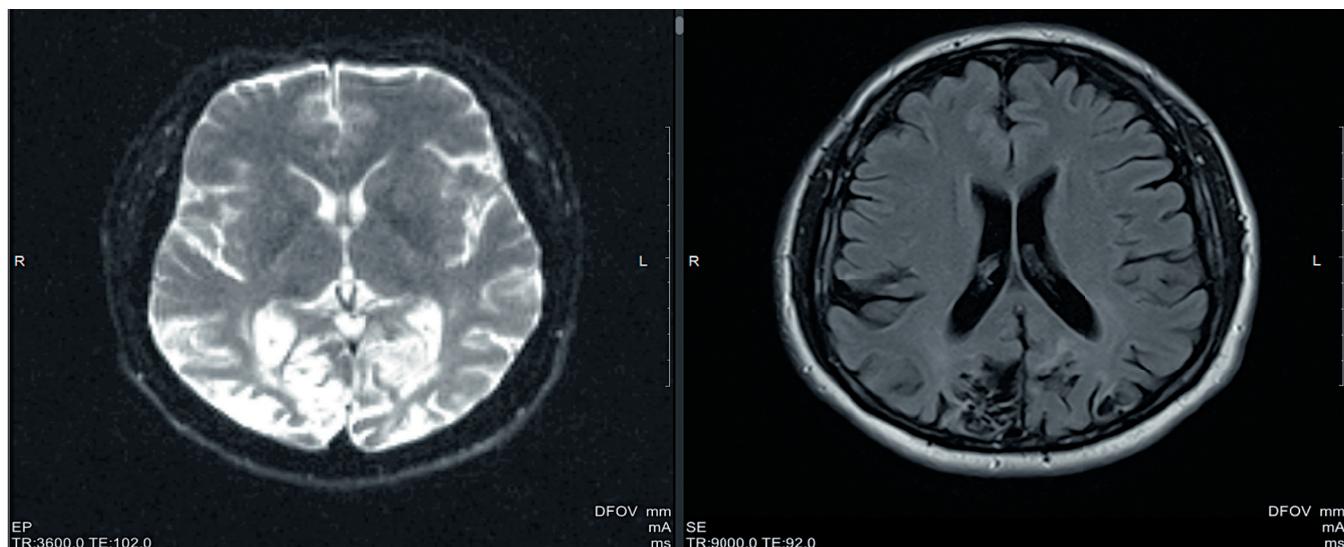


Рис. 4. Пациент Г., МРТ головного мозга (02.08.2020): изменения соответствуют «острейшему» инфаркту в левом полушарии головного мозга (затылочная доля). «Острый» инфаркт в левом полушарии (затылочно-гиппокампальная область). Постинфарктные изменения в обоих полушариях головного мозга, в правом полушарии мозжечка

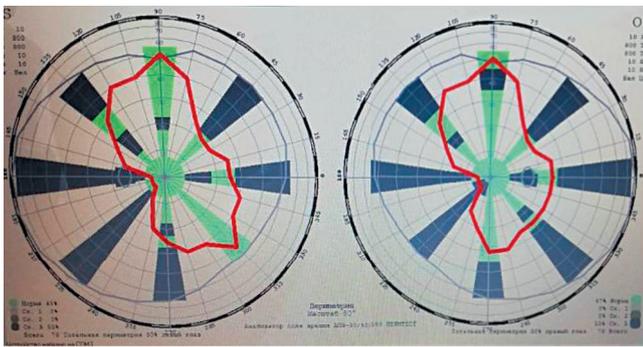


Рис. 5. Пациент Г., результаты исследования полей зрения: левосторонняя гомонимная нижнеквадрантная гемианопсия

нет (рис. 5). В ходе проводимого обследования выявлено повышение уровня гомоцистеина (до 19,1 мкмоль/л); повторный скрининг на АФС дал отрицательный результат, заподозрен вероятный СС. Пациент выписан с диагнозом: Повторное ОНМК по ишемическому типу в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы от 30.07.2020, 2.08.2020. Последствия повторных нарушений мозгового кровообращения в бассейне левой и правой средней мозговой артерии, вертебрально-базилярном бассейне от 2019, 2020 года. Рекомендована консультация ревматолога.

По данным физикального осмотра на момент обращения на кафедру факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России состояние пациента удовлетворительное. Кожные покровы сухие, на коже туловища и конечностей – LR (рис. 6). Периферических отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 120/80 мм рт. ст., пульс – 60 уд./мин.



Рис. 6. Пациент Г., синюшная неравномерная окраска спины и верхних конечностей кожи в виде сетчатого рисунка (livedo racemosa)

По данным капилляроскопии ногтевого ложа от 06.09.2020 плотность капиллярной сети местами повышена (≥ 7 на 1 мм), расширенные капилляры (>50 мкм), микро и макрогеморрагии не выявлены. Форма капилляров и их ориентация нормальные. Склеродермический паттерн, признаки ангиопатии не выявлены. Данные капилляроскопической картины соответствуют норме (рис. 7).

Лабораторная диагностика: показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи – в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня холестерина до 6,54 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – до 5,2 ммоль/л, триглицеридов – до 2,4 ммоль/л. ДНК вирусов простого герпеса 1, 2, ДНК цитомегаловируса, ДНК вируса Эпштейна – Барр методом ПЦР в крови не обнаружены. Выполнен повторный иммунологический анализ крови для исключения АФС (табл. 3) – результат отрицательный.

Таблица 3. Анализ крови пациента Г. на антифосфолипидные антитела в динамике

Показатели	Результат от 27.10.2020	Результат от 02.08.2020	Норма
аКЛ IgG	0,4 GPL	0,3 GPL	0,0–10,0 GPL
аКЛ IgM	0,1 MPL	0,09 MPL	0,0–7,0 MPL
а β 2ГП IgG	0,02 Ед/мл	0,1 Ед/мл	0,0–7,0 Ед/мл
а β 2ГП IgM	0,06 Ед/мл	0,1 Ед/мл	0,0–8,0 Ед/мл

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторных и инструментальных исследований был поставлен следующий **клинический диагноз**: СС, серонегативный, с ангиопатией (дигитальные некрозы пальцев стоп), с поражением кожи (LR), центральной нервной системы (рецидивирующее ОНМК по ишемическому типу), глаз (левосторонняя гомонимная нижнеквадрантная гемианопсия). Генетически обусловленная тромбофилия: гомозиготный полиморфизм в гене PAI-1, C807T – в гене GrIa, T1565C – в гене GrIIIa. Гипергомоцистеинемия средней степени тяжести. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 1-й ст., хроническая болезнь почек С3а (скорость клубочковой фильтрации – 53 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ). Дислипидемия.

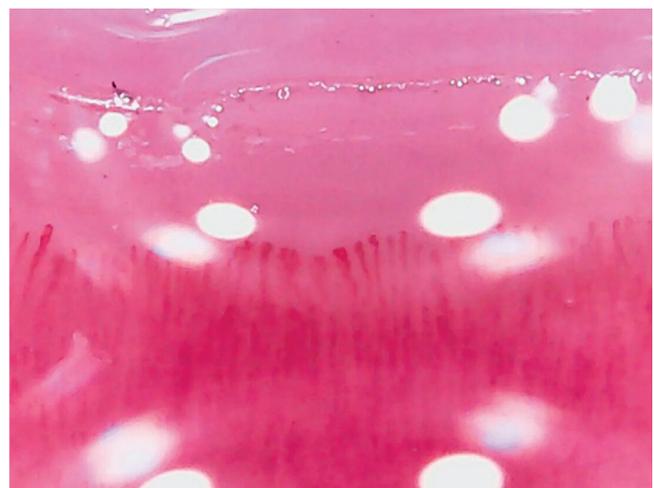


Рис. 7. Пациент Г., капилляроскопия ногтевого ложа (2020 г., описание в тексте)

Назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., варфарин 1,5 таб. (международное нормализованное отношение (МНО) – 2,0–3,0), гидроксихлорохин 200 мг/сут., ангиовит 1 таб./сут., амлодипин 5 мг/сут., валсартан 80 мг/сут., розувастатин 10 мг/сут., фенофибрат 145 мг/сут., омепразол 20 мг 1 раз в сутки.

Пациент продолжает наблюдаться на кафедре факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. На фоне проводимой терапии достигнуты оптимальные значения МНО; рецидивов ОМНК, транзиторной ишемической атаки (ТИА) в течение года не было, однако нарушения зрения и жалобы на снижение памяти сохраняются.

Обсуждение

Интерес данного клинического случая обусловлен редкостью данной патологии в целом и у лиц мужского пола в частности. В литературных источниках подавляющее большинство клинических случаев описано у лиц женского пола, соотношение мужчин/женщин составило 5/1, заболевание манифестировало в возрасте 20–40 лет [6, 10, 11, 19].

СС характеризуется сочетанием типичного поражения кожи и повторных цереброваскулярных событий. Характерным кожным проявлением является пятнистое, сетчатое, фиолетовое изменение цвета кожи, известное как LR [20]. Развитие LR обусловлено стойкими изменениями, характеризующимися перманентной локальной артериолярной обструкцией. Она приводит к формированию на коже ветвистого сетчатого узора и разорванных кругов. Эти проявления LR не зависят от температуры окружающей среды. Поскольку дермальна артериола снабжает круговой сегмент дермы, узор возникает с максимальной интенсивностью по периферии этого круга с реактивной веноулярной дилатацией, приводящей к образованию кольца фиолетового цвета. Кожные изменения обычно предшествуют развитию других проявлений СС, в том числе неврологических, примерно на 10 лет [7]. Однако за медицинской помощью по поводу LR обращаются менее половины пациентов, поэтому данное состояние, как правило, не диагностируется в течение 10–20 лет. Во многих случаях на LR обращают внимание только после возникновения инсульта. LR обычно локализуется на коже конечностей (100%), туловища (84–89%), ягодиц (68–74%), лица (15–16%), только верхних или только нижних конечностях (53–59%) [10]. Указанные изменения безболезненны и, как правило, не сопровождаются изъязвлением или отеком; при этом тяжесть LR не связана с тяжестью неврологических проявлений. У нашего пациента кожные проявления затрагивали все участки тела, за исключением лица, и появились за 3 года до первого церебрального события.

При СС описаны и некоторые другие дерматологические нарушения, такие как акроцианоз, феномен Рейно, в том числе с дигитальными некрозами (в частности, как у нашего пациента), ангиоматоз, ограниченная кожная язва, кольцевидный атрофический лишай и периферическая гангрена [21–23].

Неврологические проявления при СС обычно протекают в три фазы [24]. В первую фазу преобладают продромальные симптомы, такие как головная боль и головокружение. Эта симптоматика может даже предшествовать появлению LR. Во время второй фазы пациенты страдают от повторяющихся эпизодов ТИА и завершённых

инсультов с появлением очагового неврологического дефицита. Вследствие преимущественного вовлечения поверхностных и/или глубоких ветвей средней мозговой артерии сенсомоторные симптомы являются наиболее частым признаком ТИА или инсульта [6].

Зрительные нарушения и/или афазия – второе частое проявление нарушения кровоснабжения головного мозга. Если ОМНК случаются в бассейне задней мозговой артерии или задней нижней мозжечковой артерии, они могут протекать бессимптомно. После первого случая инсульта второе клиническое ухудшение из-за повторных эпизодов бывает редко. Так, A. Tourbah и соавт. [25] сообщили о 26 французских пациентах с СС. ТИА или инсульты произошли у них в возрастном диапазоне 22–58 лет. LR предшествовало неврологическим симптомам во всех случаях в среднем за 15 лет. Гемипарез был наиболее частым очаговым неврологическим симптомом, за которым следовали афазия и зрительные дефекты. Сенсорные симптомы и признаки поражения мозжечка были относительно нечастыми. Однако в нашем клиническом наблюдении повторные эпизоды инсульта случились в течение первых 2 лет с момента появления LR и сопровождались развитием стойкого зрительного дефекта и снижением когнитивных функций.

В третью фазу неврологических проявлений при СС возникают заметные когнитивные нарушения, и отмечается раннее начало деменции [26]. Однако сообщается и о случаях развития деменции в результате субклинических рецидивирующих инсультов без предшествующих эпизодов очаговых неврологических расстройств [27, 28]. У пациентов с СС могут иметь место психотические симптомы и суицидальные попытки [12, 29]. Крайне редко неврологические проявления могут предшествовать развитию LR.

Геморрагический инсульт – редкая ситуация для СС; как правило, развивается вторично в результате разрыва коллатералей или на фоне антитромботического лечения. В самой большой серии наблюдений выявлено 7 геморрагических инсультов у 53 пациентов, а также подчеркивается, что 20% инфарктов были локализованы в мозжечке [6].

Развитие ОМНК или ТИА может быть обусловлено различными причинами, в том числе и у молодых пациентов, и требует проведения дифференциального диагноза (табл. 4). У нашего пациента до появления неврологических симптомов была диагностирована гипертоническая болезнь, которая, однако, не имела кризового течения и вряд ли могла послужить причиной развития инсульта. В литературных источниках наличие лабильной систолической гипертензии описывается у подавляющего большинства пациентов с СС [7].

Офтальмологические нарушения при СС представлены в литературе описаниями макроаневризмы диска зрительного нерва, отеком желтого пятна с твердым экссудатом, задержкой перфузии и обструкцией ветвей артерии и вены сетчатки, а также артериовенозными шунтами сетчатки, пролиферацией сосудов сетчатки, петехиальными кровоизлияниями и изменениями сетчатки вследствие гипертонической болезни [30, 31].

Весьма интересным является вопрос классификации СС. Согласно литературным данным, в зависимости от результатов иммунологического анализа на аФЛ пациентов с СС классифицируют на серопозитивных и серонегативных [32]. Проводилось сравнение клинических особенностей больных СС, позитивных и негативных по аФЛ. Эти две группы схожи между собой

Таблица 4. Дифференциальный диагноз ишемического инсульта у молодых пациентов

Причины	Примеры
Кардиальные	Врожденный порок сердца с предшествующей операцией или без нее; эндокардит; кардиомиопатия; протезирование сердечного клапана; аритмии и парадоксальная эмболия.
Гематологические	Серповидно-клеточная анемия; повышенная вязкость крови; наследственная и стабильная приобретенная гиперкоагуляция.
Васкулопатии	Очаговая церебральная артериопатия; синдром «тоуатоуа»; расслоение артерий; васкулит (первичная или вторичная форма, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани); синдромом Снеддона; мигрень и обратимое церебральное заболевание; вазоконстрикционный синдром.
Метаболические / генетические заболевания	CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией); болезнь Фабри; гомоцистеинурия и MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды).
Другие причины	Злоупотребление психотропными препаратами, пострадиационная терапия и травмы

Таблица 5. Лабораторные исследования у пациента с подозрением на СС

Виды исследований	Расшифровка
Стандартные тесты	Клинический анализ крови; электролиты крови; мочевина; креатинин; глюкоза; общий кальций
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Гликированный гемоглобин (HbA1c); общий холестерин; триглицериды; протеинурия
Маркеры воспаления	Скорость оседания эритроцитов; С-реактивный белок
Фактор риска аутоиммунных заболеваний	Антинуклеарные антитела; антитела к нативной ДНК и антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Риск отложения иммунных комплексов	Компоненты комплемента C3, C4; активность CH50
Обследование на тромбофилию	Антифосфолипидные антитела; протеин С, протеин S, фактор V Лейден; протромбин G20210A; мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); уровень гомоцистеина

по большинству параметров, включая возраст начала заболевания, гендерное распределение с преобладанием женщин, распространенность LR, а также наличие сердечной патологии [10]. Однако у позитивных по аФЛ пациентов повышен риск тромбоцитопении, судорог и хореи. Пациенты с отрицательным результатом тестов на аФЛ могут иметь большие по размеру (>1 см) элементы LR. Ранее считалось, что у пациентов с повышенным уровнем аФЛ реже происходят инсульты, менее выражена церебральная атрофия, реже имеется поражение митрального клапана. Однако в исследованиях L. Bottin и соавт. [6] и N.L.P. Starmans и соавт. [33] показано, что аФЛ-негативные пациенты с СС чаще, чем аФЛ-позитивные, имеют множественные инсульты до установления диагноза. Возможно, это связано с тем, что у аФЛ-позитивных пациентов диагноз СС удается установить легче и, следовательно, раньше, чем у аФЛ-негативных. В этих группах отмечалась аналогичная частота вовлечения клапанов сердца, а также повторяющихся самопроизвольных аборт. В случае серонегативного варианта СС могут быть выявлены другие тромбофилические нарушения, например, мутация в гене V фактора (Лейденская мутация), дефицит протеина S, Z и др. [34–37]. У нашего больного исключены клинически значимые мутации в генах свертывания крови, но выявлен комбинированный полиморфизм, который при определенных ситуациях может быть фактором риска тромбоза.

Диагностика СС основана, главным образом, на выявлении сочетания характерного поражения кожи и рецидивирующих цереброваскулярных событий/инсультов. Какого-то специфического лабораторного маркера СС не существует, однако предполагается весьма широкий спектр обследования (табл. 5), включая иммунологический анализ крови для исключения системного заболевания соединительной ткани, системного васкулита и первичного АФС. Среди инструментальных методов обследования наиболее надежным для диагностики повреждения голов-

ного мозга является магнитно-резонансная томография, однако при внутричерепных кровоизлияниях компьютерная томография более информативна. Применение электроэнцефалографии и электронейромиографии оправдано по особым показаниям.

Важным методом дифференциальной диагностики кожных изменений является биопсия кожи, хотя специфические изменения при СС отсутствуют.

На сегодняшний день не разработано клинических рекомендаций по ведению пациентов с СС, и основные подходы к терапии СС базируются на отдельных сообщениях. Некоторые факторы, такие как беременность, курение, сахарный диабет, применение оральных контрацептивов, атеросклероз и гиперлипидемия, рассматриваются как потенциальные факторы риска, но неопровержимых доказательств их участия в прогрессировании заболевания нет. Тем не менее контроль потенциально модифицируемых факторов риска желателен.

Антитромботические средства используются для вторичной профилактики инсульта. Недавние исследования показывают, что в настоящее время вероятность рецидива ОНМК меньше по сравнению с историческими данными из-за увеличения использования антитромбоцитарных/антитромботических препаратов для вторичной профилактики инсульта [6].

И антиагреганты (аспирин и клопидогрел), и антикоагулянты (варфарин) обладают сходной эффективностью в предотвращении рецидивов церебральных событий у негативных по аФЛ пациентов [6]. Вместе с тем антитромбоцитарные агенты имеют лучший профиль безопасности с меньшим риском кровотечения по сравнению с варфарином. В приведенном клиническом примере у пациента на фоне приема клопидогреля и фраксипарина произошел рецидив ОНМК в левом полушарии головного мозга, а ранее ОНМК развилось на фоне приема аписсабана 2,5 мг 2 раза в сутки. В связи с этим принято решение

назначить двойную дезагрегантную терапию в сочетании с варфарином. Безусловно, такая терапия сопряжена с повышением риска кровотечений, поэтому необходима всесторонняя оценка конкретной клинической ситуации, определение соотношения пользы лечения и риска связанных с ним осложнений для каждого больного.

Несмотря на то что некоторые авторы предполагают наличие воспалительной фазы на ранней стадии болезни, противовоспалительные или иммунодепрессивные препараты, такие как глюкокортикоиды и азатиоприн, как правило, неэффективны. Для того чтобы говорить о рутинном использовании иммунодепрессантов у пациентов с СС, необходимо проведение дополнительных исследований. В нашем клиническом наблюдении с учетом наличия у пациента рецидивирующих инсультов и кожных изменений было принято решение о назначении гидроксихлорохина в дозе 200 мг/сут. На фоне применения данного препарата и двойной антиагрегантной терапии в сочетании с приемом варфарина (МНО – 2–3) в течение года рецидивов заболевания не отмечено.

Для лечения патологии кожи применяются препараты, способствующие уменьшению вязкости крови и улучшению кровотока: антикоагулянты и антиагреганты, нифедипин и простагландин E1 (алпростадил) [38].

Заключение

СС – редкое заболевание неизвестной этиологии с особыми дерматологическими проявлениями и повторяющимися инсультами. Несмотря на то что моторный

дефицит обычно уменьшается с течением времени, деменция и когнитивные нарушения приводят к стойкой инвалидности. Широкий спектр нейропсихических проявлений с преимущественным нарушением концентрации внимания, зрительного восприятия и зрительно-пространственных навыков при СС характеризует плохой прогноз. Выраженность когнитивного ухудшения варьирует у разных пациентов, но, очевидно, зависит от количества повторных инсультов и скорости церебральной атрофии.

Поскольку некоторые клинические проявления СС могут предшествовать инсульту за несколько лет, осведомленность об этих особенностях и проведение первичной профилактики (активное лечение артериальной гипертензии и отказ от гормональных контрацептивов у женщин) могут быть весьма полезными. Необходимы дальнейшие исследования для изучения генетической предрасположенности, включая дефицит ADA2, и роли новых биологических агентов для лечения СС.

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

- Ehrmann S. Ein neues Gefässsymptom bei Lues. *Wien Med Wochenschr.* 1907;(16):777-782.
- Kimming J. Arteriopathie: Livedo racemosa. *Dermatol Wochenschr.* 1959;139:211.
- Champion RH, Rook A. Cutaneous arteriolitis. *Proc R Soc Med.* 1960;53:568.
- Sneddon IB. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol.* 1965;77:180-185. doi: 10.1111/j.1365-2133.1965.tb14628.x
- Rumpl E, Rumpel H. Recurrent transient global amnesia in a case with cerebrovascular lesions and livedo reticularis (Sneddon syndrome). *J Neurol.* 1979;221(2):127-131. doi: 10.1007/BF00313110
- Bottin L, Frances C, de Zuttere D, Boëlle PY, Muresan IP, Alamowitch S. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol.* 2015;77(5):817-829. doi: 10.1002/ana.24382
- Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Ofner D, et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol.* 1993;129(4):437-447. doi: 10.1001/archderm.129.4.437
- Berciano J. Sneddon syndrome: Another Mendelian etiology of stroke. *Ann Neurol.* 1988;24(4):586-587. doi: 10.1002/ana.410240422
- Villaizán C, Ferrada MJ, Legarda I, Iriarte J, Narbona J, Martínez-Lage JM. Vasculopatía asociada a anticuerpos antifosfolípido. Síndrome de Sneddon en la niñez. *Neurología.* 1995;10(1):41-45.
- Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Bioussé V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(4):209-219. doi: 10.1097/00005792-199907000-00001
- Bolayir E, Yilmaz A, Kugu N, Erdogan H, Akyol M, Akyuz A. Sneddon's syndrome: Clinical and laboratory analysis of 10 cases. *Acta Med Okayama.* 2004;58(2):59-65. doi: 10.18926/AMO/32100
- Kume M, Imai H., Motegi M, Miura AB, Namura I. Sneddon's syndrome (livedo racemosa and cerebral infarction) presenting psychiatric disturbance and shortening of fingers and toes. *Intern Med.* 1996;35(8):668-673. doi: 10.2169/internalmedicine.35.668
- Charles PD, Fenichel GM. Sneddon and antiphospholipid antibody syndromes causing bilateral thalamic infarction. *Pediatr Neurol.* 1994;10(3):262-263. doi: 10.1016/0887-8994(94)90037-x
- Szymrka-Kaczmarek M, Daikeler T, Benz D, Koetter I. Familial inflammatory Sneddon's syndrome – Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2005;24(1):79-82. doi: 10.1007/s10067-004-0981-9
- Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, Shepard T, Jagoda A, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology.* 2001;56(8):997-1008. doi: 10.1212/wnl.56.8.997
- Rebollo M, Val JF, Garijo F, Quintana F, Berciano J. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain.* 1983;106(4):965-979. doi: 10.1093/brain/106.4.965
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavalov AV, Toro C, Zavalov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370(10):911-920. doi: 10.1056/NEJMoa1307361
- Meys I, Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8
- Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: A comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:215. doi: 10.1186/s13023-014-0215-4
- Daoud MS, Wilmoth GJ, Su WP, Pittelkow MR. Sneddon syndrome. *Semin Dermatol.* 1995;14(2):166-172. doi: 10.1016/s1085-5629(05)80014-8

21. Schlez A, Lischka G, Schaumburg-Lever G, Ganter T, Jünger M. Raynaud symptoms as principal signs in a case of Sneddon's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(4):365-366.
22. Heckmann JG, Lufti M. Images in clinical medicine. Angiomatosis associated with Sneddon's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(12):11. doi: 10.1056/ENEJMicm020035
23. Lipsker D, Piette JC, JL, Maunoury L, Francès C. Annular atrophic lichen planus and Sneddon's syndrome. *Dermatology*. 1997;195(4):402-403. doi: 10.1159/000245999
24. Калашникова ЛА. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина; 2003. [Kalashnikova LA. Neurology of antiphospholipid syndrome. Moscow: Meditsina; 2003 (In Russ.)].
25. Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen MT, Lyon-Caen O, Godeau P, Francès C. The natural course of cerebral lesions in Sneddon syndrome. *Arch Neurol*. 1997;54(1):53-60. doi: 10.1001/archneur.1997.00550130037013
26. Adair JC, Digre KB, Swanda RM, Hartshorne MF, Lee RR, Constantino TM, et al. Sneddon's syndrome: A cause of cognitive decline in young adults. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14(3):197-204.
27. Devuyst G, Sindic C, Laterre EC, Brucher JM. Neuropathological findings of a Sneddon's syndrome presenting with dementia not preceded by clinical cerebrovascular events. *Stroke*. 1996;27(5):1008-1010.
28. Wright RA, Kokmen E. Gradually progressive dementia without discrete cerebrovascular events in a patient with Sneddon's syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(1):57-61. doi: 10.4065/74.1.57
29. Hsu FF, Chung KH. Psychosis with suicide attempt in Sneddon syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2):147-148. doi: 10.1111/pcn.12489
30. Pauranik A, Parwani S, Jain S. Simultaneous bilateral central retinal arterial occlusion in a patient with Sneddon syndrome: Case history. *Angiology*. 1987;2(Pt 1):158-163. doi: 10.1177/000331978703800211
31. Aggermann T, Haas P, Binder S. Central retinal vein occlusion as a possible presenting manifestation of Sneddon syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2007;27(3):240-241. doi: 10.1097/WNO.0b013e31814b259f
32. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
33. Starmans NLP, van Dijk MR, Kappelle LJ, Frijns CJM. Sneddon syndrome: A comprehensive clinical review of 53 patients. *J Neurol*. 2021;268(7):2450-2457. doi: 10.1007/s00415-021-10407-x
34. Besnier R, Frances C, Ankri A, Aiach M, Piette JC. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. *Lupus*. 2003;12(5):406-408. doi: 10.1191/0961203303lu386sr
35. Donnet A, Khalil R, Terrier G, Koeppl MC, Njee BT, Aillaud MF. Cerebral infarction, livedo reticularis, and familial deficiency in antithrombin-III. *Stroke*. 1992;23(4):611-612.
36. Kalashnikova LA, Korczyn AD, Shavit S, Rebroya O, Reshetnyak T, Chapman J. Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. *Neurology*. 1999;53(1):223-225. doi: 10.1212/wnl.53.1.223
37. Sayin R, Bilgili SG, Karadag AS, Tombul T. Sneddon syndrome associated with protein S deficiency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):407. doi: 10.4103/0378-6323.95483
38. Forchhammer S, Metzler G, Ghoreschi K. Long-term follow-up of early-onset Sneddon syndrome: A case report. *JAAD Case Rep*. 2018;4(9):880-882. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.08.008

Андряшкина Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

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

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

Демидова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Юдин Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3963-1999>

Кулаков Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-1134>

Аветисян Г.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-4229>

Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра)

Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):638–641.

RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS (16TH JUNE, 2022): THERAPY OF GOUTY ARTHRITIS WITH AN IL-1 INHIBITOR (ANAKINRA)

Evgeny L. Nasonov, Maxim S. Eliseev

For citation: Nasonov EL, Eliseev MS. Resolution of the Council of Experts (16th June, 2022): Therapy of gouty arthritis with an IL-1 inhibitor (anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):638–641 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-638-641

В июне 2022 г. состоялось заседание Совета экспертов, посвященное возможностям применения ингибитора рецептора интерлейкина (ИЛ) 1 анакинры для терапии подагрического артрита. В заседании приняли участие академик РАН Е.Л. Насонов, академик РАН В.И. Мазуров, д.м.н. А.С. Авдеева, к.м.н. М.С. Елисеев, д.м.н. М.А. Королев, М.С. Петрова, к.м.н. И.О. Смитиенко, к.м.н. С.П. Якупова.

Обсуждались проблемы симптоматической терапии подагры, связанные как с сопутствующей патологией, часто лимитирующей рутинное использование препаратов, традиционно применяемых с целью купирования острого приступа подагрического артрита, включая колхицин, глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), так и с неэффективностью перечисленных средств и предполагающие необходимость применения иных перспективных методов лечения, в частности ингибитора ИЛ-1 анакинры – рекомбинантного негликозилированного гомолога антагониста рецептора ИЛ-1 человека, блокирующего биологические эффекты ИЛ-1 α и ИЛ-1 β путем конкурентного ингибирования их связей с рецептором ИЛ-1 1-го типа [1, 2].

Хотя подагра не входит в число официально зарегистрированных показаний для применения анакинры, именно подагра в силу особенностей свойственного заболеванию острого воспаления, центральную роль в генезе которого занимает гиперсекреция ИЛ-1, рассматривается как одна из основных мишеней для терапии ингибиторами ИЛ-1 [1, 3]. Подобное мнение закреплено в ряде современных международных рекомендаций по лечению подагры, где оговорена возможность применения ингибиторов ИЛ-1 при наличии

противопоказаний или неэффективности иной противовоспалительной терапии [4, 5].

Имеются данные, свидетельствующие об эффективности анакинры в лечении острого подагрического артрита. В 2007 г. А. Со и соавт. [6] в открытом пилотном исследовании подтвердили предположение о том, что анакинра может быть эффективным средством купирования приступа артрита при подагре. Все 10 пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг/сут. в течение трех дней и не переносивших иную противовоспалительную терапию, ответили на лечение (через 24–36 часов); нежелательных явлений (НЯ) при использовании препарата зафиксировано не было [6]. В нескольких последующих работах был ретроспективно проанализирован клинический опыт применения анакинры у пациентов с подагрой, имевших противопоказания для назначения и/или неэффективность традиционной противовоспалительной терапии (от 10 до 40 пациентов), также свидетельствующий об эффективности терапии в большинстве случаев [7–9]. НЯ ограничивались инфекционными осложнениями в случае длительного применения препарата (≥ 1 мес.) и успешно купировались применением антибактериальных средств.

Многообещающие результаты, показавшие высокую эффективность анакинры у пациентов с подагрой, были получены и в последующих работах [10–12].

Был описан опыт успешного применения анакинры у трех больных подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Помимо снижения интенсивности боли в течение первых 24 часов от введения препарата, было отмечено его благоприятное влияние на показатели углеводного обмена [13].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 88 пациентов

с подагрой, случайным образом распределенных в группы для применения анакинры в дозе 100 мг/сут. или традиционной терапии (колхицин, напроксен или преднизолон) в течение 5 дней, было установлено, что анакинра не уступает по эффективности обычной терапии острых приступов подагрического артрита [14]. Различий по количеству НЯ не было; о серьезных НЯ не сообщалось.

В Российской Федерации опыт применения анакинры при подагре ограничен описанием единичного случая [15].

В ходе дискуссии эксперты пришли к следующему заключению:

Основными индукторами развития острого артрита у больных подагрой являются белки семейства ИЛ-1, прежде всего ИЛ-1 β и ИЛ-1 α . Гиперпродукция ИЛ-1 β происходит в результате взаимодействия кристаллов мочевой кислоты с Toll-подобными рецепторами, расположенными на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки с последующей активацией NLRP3-инфламмосомы, внутриклеточного белкового комплекса, в котором происходит образование активных форм ИЛ-1 β из соответствующих предшественников с дальнейшей его секрецией и высвобождением во внеклеточную среду. Это в свою очередь способствует вовлечению в воспалительный процесс различных типов клеток и выделению зрелых форм провоспалительных белков, в том числе семейства ИЛ-1 [3, 16]. Кристаллы уратов дозозависимо индуцируют и выработку ИЛ-1 α , который также участвует в патогенезе подагрического артрита, в том числе способствуя рекрутированию нейтрофилов [17]. Как ИЛ-1 α , так и ИЛ-1 β реализуют свой провоспалительный потенциал, связываясь с рецептором 1 ИЛ-1 (ИЛ-1R1), тогда как еще один представитель семейства ИЛ-1 — антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) — также связывается с ИЛ-1R1 и тем самым предотвращает связывание с ним ИЛ-1 α и ИЛ-1 β [18, 19]. При подагре кристаллы уратов вызывают резкое снижение отношения ИЛ-1Ra к общему содержанию ИЛ-1, что приводит к провоспалительному дисбалансу, и в результате ИЛ-1Ra не может компенсировать индуцируемый кристаллами уратов синтез провоспалительных цитокинов [20]. Таким образом, восстановление уровня ИЛ-1Ra является потенциальной целью терапии острого приступа артрита и влияет на патогенетические механизмы подагрического артрита. Учитывая, что основой действия анакинры является связывание с ИЛ-1R1, аналогично ИЛ-1Ra, данный механизм является теоретической основой для применения ее у пациентов с подагрой при остром артрите.

Используемые в настоящее время для купирования острого приступа подагрического артрита препараты (колхицин, НПВП, ГК) неэффективны и/или имеют абсолютные противопоказания к применению не менее чем у 2% пациентов с хронической подагрой (не менее трех обострений артрита в год) [21], что позволяет рассматривать их в качестве кандидатов для терапии ингибиторами ИЛ-1, особенно если учесть, что подобный метод в таких случаях на сегодняшний день безальтернативен [4, 5], а ингибиторы ИЛ-1 в лечении острых приступов артрита при подагре не уступают по эффективности традиционным методам [22].

Существующая на настоящий момент доказательная база эффективности анакинры, подтвержденная результатами РКИ [14], показывает, что низкая, не превы-

шающая таковую у других препаратов (НПВП, колхицин, ГК), частота НЯ при проведении короткого курса лечения у пациентов с острым приступом подагрического артрита позволяет рассматривать его в качестве действенного метода симптоматической терапии в случае неэффективности или при наличии противопоказаний к традиционным способам купирования артрита.

Хотя единственным из ингибиторов ИЛ-1, зарегистрированным в Российской Федерации для лечения подагры, является канакинумаб [23], также показавший свою эффективность по результатам РКИ [24, 25] и имеющий благоприятный опыт применения в Российской Федерации, его высокая стоимость лимитирует широкое применение, что позволяет рассматривать анакинру в качестве экономически выгодной альтернативы. Так, хотя сравнительных исследований канакинумаба и анакинры у пациентов с подагрой не проводилось, при сопоставлении результатов исследования N. Schlesinger и соавт. [26], в котором однократная инъекция канакинумаба 150 мг подкожно превосходила однократную внутримышечную инъекцию триамцинолона ацетонида 40 мг в отношении интенсивности боли, оценивавшейся через 72 часа, и РКИ, в котором также изучалось влияние анакинры в дозе 100 мг/сут. подкожно на интенсивность боли через 72 часа [14], было показано, что интенсивность боли у пациентов через указанный временной отрезок после введения канакинумаба и анакинры была схожей [14].

Представляется перспективным использование анакинры у пациентов с подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями почек, при которых применение традиционных методов терапии затруднительно. Введение анакинры в дозе 150 мг/сут. на протяжении 4 недель в РКИ пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе улучшало секрецию инсулина [27], а имеющиеся данные о применении анакинры в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли α у пациентов с ревматоидным артритом показали, что ее введение сопровождается многократным уменьшением потребности в назначении сахароснижающих препаратов [28]. Короткий период полувыведения анакинры (6 часов) позволяет рассматривать возможность ее применения у пациентов при подагре с тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), что подтверждает опыт назначения препарата 31 пациенту с ХБП 4–5-й стадии или после трансплантации почки [29]. Наиболее часто при этом препарат вводился по 100 мг/сут., за исключением 5 пациентов (4 пациента получали гемодиализ, а препарат вводили в дни без диализа), которым анакинру вводили каждые 48 или 72 часа. Препарат был эффективен у всех пациентов, при этом зарегистрирован только один случай развития инфекционных осложнений (у 96-летней женщины с нозокомиальным пиелонефритом после ортопедической операции по поводу перелома бедра и через 3 месяца после 10-дневного курса анакинры, в отсутствие лейко-, нейтро- или лимфопении). Ингибирование ИЛ-1 представляется также перспективным методом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при подагре и гиперурикемии [30, 31].

Учитывая имеющийся опыт применения короткого курса (до 10 дней) высоких доз (>100 мг/сут.) анакинры при COVID-19 [32], целесообразно проведение РКИ III фазы с изучением эффективности и безопасности раз-

личных доз препарата у пациентов с подагрой. В настоящее время целесообразно назначение анакинры в суточной дозе 100 мг.

Длительность курса терапии должна быть индивидуальной – в среднем 3–7 дней, – что, на основании имеющихся данных, не увеличивает риск развития инфекционных осложнений и является достаточным для большинства пациентов [14]. Тем не менее, у больных тяжелой подагрой при хроническом течении, частых рецидивах артрита, подагрической артропатии продолжительность курса мо-

жет быть больше и не должна быть строго лимитирована. Целесообразно проведение исследований по эффективности и безопасности продолжительного (более 1 месяца) применения анакинры у пациентов с подагрой, нуждающихся в длительной симптоматической терапии.

По единодушному мнению членов Экспертного совета, препарат анакинра следует включить в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Министерства здравоохранения России по фармакотерапии подагрического артрита.

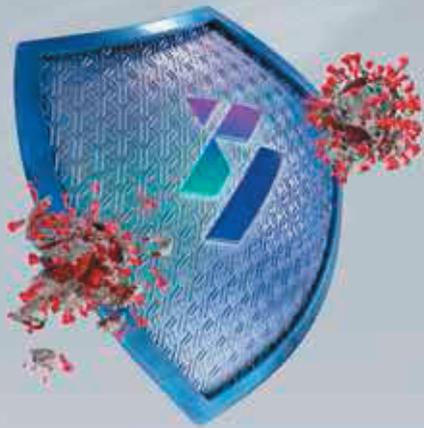
ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. 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). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3): 280-298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
2. Kineret (package insert). Thousand Oaks (CA):Amgen Inc.;2001.
3. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1): 60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
4. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
6. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R28. doi: 10.1186/ar2143
7. Chen K, Fields T, Mancuso CA, Bass AR, Vasanth L. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: Report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):210-214. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2010.03.001
8. Ghosh P, Cho M, Rawat G, Simkin PA, Gardner GC. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1381-1384. doi: 10.1002/acr.21989
9. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, Neveu S, Gill G, Brunier L, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: A retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R123. doi: 10.1186/ar4303
10. Van Wabeke J, Dhondt E, Peene I, Piette Y. Anakinra in resistant gout: A case report. *Acta Clin Belg*. 2017;72(4):293-295. doi: 10.1080/17843286.2016.1239891
11. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Bienvenu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: A case series and review of the literature. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
12. Thueringer JT, Doll NK, Gertner E. Anakinra for the treatment of acute severe gout in critically ill patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):81-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.006
13. Vitale A, Cantarini L, Rigante D, Bardelli M, Galeazzi M. Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):981-984. doi: 10.1007/s10067-014-2601-7
14. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 2. doi: 10.1093/rheumatology/kez402
15. Елисеев МС, Черемушкина ЕВ, Красненко СО, Аристова МВ. Применение анакинры у пациента с сочетанием болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и подагры (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2022;15(9)6:14-19. [Eliseev MS, Cheryomushkina EV, Krasnenko SO, Aristova MV. Use of anakinra in treatment of combination of calcium pyrophosphate deposition disease and gout (clinical observation). *Medical Alphabet*. 2022;15(9)6:14-19 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-15-14-19
16. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi: 10.1038/nature04516
17. Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, et al. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol*. 2011;187(9):4835-4843. doi: 10.4049/jimmunol.1102048
18. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev*. 2018;281(1):197-232. doi: 10.1111/imr.12606
19. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621
20. Roberge CJ, de Médicis R, Dayer JM, Rola-Pleszczynski M, Naccache PH, Poubelle PE. Crystal-induced neutrophil activation. V. Differential production of biologically active IL-1 and IL-1 receptor antagonist. *J Immunol*. 1994;152(11):5485-5494.
21. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, Graf S, Guggenbuhl P, Lioté F. Difficult-to-treat gout flares: Eligibility for interleukin-1 inhibition in private practice is uncommon according to current EMA approval. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2181-2187. doi: 10.1093/rheumatology/kez203
22. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of IL-1-targeted biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2022;13:888392. doi: 10.3389/fimmu.2022.888392
23. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):428-431. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428-431 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
24. So A, De Meulemeester M, Pikhak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10): 3064-3076. doi: 10.1002/art.27600
25. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: Results

- of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(2):R53. doi: 10.1186/ar3297
26. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: Results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1839-1848. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
 27. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, Vilsbøll T, Netea MG, Tack CJ. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1269-1273. doi: 10.1111/dom.12357
 28. 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 furtherly followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):403-406. doi: 10.55563/clinexprheumatol/phsq7
 29. Loustau C, Rosine N, Forien M, Ottaviani S, Juge PA, Lioté F, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease or kidney transplantation: A multicentre, retrospective study. *Joint Bone Spine.* 2018;85(6):755-760. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.015
 30. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1660-1670. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
 31. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1 β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
 32. Khani E, Shahrabi M, Rezaei H, Pourkarim F, Afsharirad H, Solduzian M. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2022;111:109075. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109075

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

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



ЭВУШЕЛД ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ!

Препарат Эвушелд – комбинация моноклональных антител длительного действия, обеспечивающая немедленную и длительную защиту от COVID-19, – зарегистрирован в России!¹

С ноября 2022 г. в Российской Федерации препарат Эвушелд (тиксагевимаб + цилгавимаб) одобрен для доконтактной профилактики и лечения COVID-19, на основе клинических исследований PROVENT² и TACKLE³.

Пациенты со сниженным иммунным статусом и с хроническими заболеваниями имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и могут нуждаться в пассивной иммунизации⁴⁻⁸

- Онкогематология
- ХБП и диализ
- Первичный иммунодефицит
- Онкология
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Сахарный диабет 1 или 2 типа
- Хроническое заболевание легких, включая бронхиальную астму
- Получение иммуносупрессантов (в том числе на фоне трансплантации органа или аутоиммунного заболевания)
- Ожирение (ИМТ \geq 35)

ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ

↓ 83%

Эвушелд снижал относительный риск симптоматического течения COVID-19 по сравнению с плацебо на 83% и обеспечивал защиту на 6 месяцев²

на
↓ 88% ПРИ ЛЕЧЕНИИ

при применении не позднее 3-го дня от момента возникновения симптомов³

Эвушелд снижал относительный риск тяжелого течения COVID-19 или смерти по сравнению с плацебо на 50%

В 2022 препарат Эвушелд вошел в список лучших изобретений, оказывающих наибольшее влияние на жизнь людей⁹



COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 г., ХБП – хроническая болезнь почек, ИМТ – индекс массы тела.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эвушелд; регистрационное удостоверение ЛП-008665 от 16.11.2022. С полным текстом инструкции вы можете ознакомиться по ссылке: <https://qr.short.astrazeneca.com/ru/16112022>. 2. Levin, Myron J., et al. "Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19." *New England Journal of Medicine* (2022). 3. Montgomery, Hugh, et al. "Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet Respiratory Medicine* (2022). 4. World Health Organization. Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/347079/WHO-2019-nCoV-19-vaccine-SAGE-recommendation-immunocompromised-persons-2021-1-eng.pdf;jsessionid=28c3d4d0-4000-4000-4000-4000?sequence=2&accession=28c3d4d0-4000-4000-4000-4000>. Accessed November 24, 2021. 5. Simon, B., Rubey, H., Hoegl, A., et al. Hemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared with healthy controls. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1709-1716. doi:10.1093/ndt/gfab179. 6. Izarfati KH, Gutwein Q, Apol A, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine is significantly less effective in patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2021;96(10):1195-1203. doi:10.1002/ajh.26284. 7. Mahil SK, Bechman K, Raharja A et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627-e637. doi:10.1016/S2665-9913(21)00212-5. 8. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16 [Электронный ресурс]. дата доступа: 26.08.2022, доступный по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%9A%D0%92_%D0%92%D0%9C%D0%9A%D0%92_%D0%92%D0%9C%D0%9A%D0%92.pdf. 9. Time. COVID-19 Protection for the High-Risk. AstraZeneca Evusheld. 2022. <https://time.com/collection/best-inventions-2022/6229895/astrazeneca-evusheld/> (date of access: 21.11.2022).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация подготовлена и представлена компанией АстраЗенека. Материал не является рекомендацией к применению данного препарата в клинической практике. Известно противопоказание. Перед применением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте safety.russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму <https://aestrareporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону +7 (495) 799-56-99, доб. 2580.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОК», 30 этаж
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, www.az-ru
RU-15396. Дата одобрения: 22.12.2022. Дата истечения: 21.12.2024.

AstraZeneca



ИЛСИРА®
левелимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С РА¹**

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

52% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ
К 24-Й НЕДЕЛЕ

42% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
РЕМИССИИ (DAS28-СОЭ)
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С РА¹**

Шприц с готовым раствором –
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства в РФ –
отсутствие зависимости от
импорта²

1. Мазуров В.И., и др.. Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левелимаб), ЛП-006244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛСИРА®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®.

Регистрационный номер: ЛП-006244. **Международное непатентованное название (МНН):** левелимаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левелимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левелимаб связывается и блокирует как растворимые (rIL6), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (MIL6R). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада. **Показания к применению:** Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологической прогрессии. Левелимаб применяется в комбинированной терапии с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левелимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез; сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; нейтропения менее 0,5*10⁹/л; тромбоцитопения менее 50*10⁹/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа. **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении левелимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; у получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левелимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 2 года. Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148_05.08.2021_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ