

2023 61 (1)

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



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»
Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



100 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
АКАДЕМИКА РАН В. А. НАСОНОВОЙ

Искусство в каждом движении



Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

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

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

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

ИЛ-интерлейкины

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов и 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, Gellinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokinzumab: 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 (Шоу С., Борн Т., Майер С., Каррингтон Б., Геллинас Р., Генри А., Поллупулл 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 являясь инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGIA_19.01.2022.

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



научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2023;
61(1)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

O.A. Nikitinskaya — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов — к.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. Тоғизбаев — 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,
2023;61(1):1–138
© 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 28.02.2023
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

К 95-летию Российской ревматологической службы	5
<i>Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, Е.Л. Насонов</i>	

ПЕРЕДОВАЯ

К 100-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой. Инфекции и ревматические заболевания: от прошлого к будущему	10
<i>Б.С. Белов, Е.Л. Насонов</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Хронические и оппортунистические инфекции у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы скрининга и профилактики (по материалам рекомендаций EULAR)	16
<i>Б.С. Белов, Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова, Е.Л. Насонов</i>	

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2	25
<i>А.А. Акимов, Н.Е. Банщикова, А.Э. Сизиков, А.А. Муллагалиев, Е.А. Летягина, Н.А. Ильина, Ю.Д. Курочкина, Ю.Б. Убишева, В.О. Омельченко, О.А. Чумасова, Н.С. Шкаруба, М.А. Королев</i>	
Мультифокальный остеонекроз как следствие новой коронавирусной инфекции	34
<i>А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.Ю. Андрияшкина, Н.М. Бабадаева, А.А. Кондрашов, Ю.М. Саакян</i>	
COVID-19 у больной гранулематозом с полиангиитом: вопросы тактики ведения	42
<i>Э.Ф. Исхакова, Е.В. Сухорукова, М.Ю. Бадеева, Е.В. Дьякова, С.А. Лапина, Т.В. Бекетова, Д.И. Абдулганешева</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В ХХІ ВЕКЕ

Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (анакинра)	47
<i>Е.Л. Насонов, З.Н. Сукмарова, Т.В. Попкова, Б.С. Белов</i>	

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы	62
<i>Т.В. Бекетова, О.А. Головина, А.С. Авдеева</i>	
Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: pro et contra	70
<i>Т.С. Паневин, Т.В. Попкова, Т.М. Решетняк, Н.М. Кошелева, А.В. Ледина</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Молекулярные механизмы развития феноменов периферической и центральной сенситизации при ревматоидном артрите	77
<i>А.С. Потапова</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность левалимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR	87
<i>В.И. Мазуров, А.М. Лиля, М.А. Королев, А.М. Пристром, Е.В. Кундер, Н.Ф. Сорока, А.А. Кастанаян, Т.В. Поварова, Т.В. Пласина, О.В. Антипова, Д.Г. Кречикова, С.А. Смакотина, О.А. Цюпа, Е.В. Пунтус, Т.А. Раскина, Л.Н. Шилова, Т.В. Кропотина, О.Б. Несмеянова, Т.А. Попова, И.Б. Виноградова, Е.А. Докукина, А.В. Плотникова, П.С. Пухтинская, А.В. Зинкина-Орихан, Ю.Н. Линькова, А.В. Еремеева, А.А. Луцкий, Е.Л. Насонов</i>	
Клиническое значение антител к DFS70 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (обзор)	100
<i>Т.А. Панафидина, Ж.Г. Верижникова, А.С. Авдеева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов</i>	
Поражение экстракраниальных артерий при гигантоклеточном артериите по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии	106
<i>Е.Е. Филатова, Н.М. Буланов, А.Д. Мешков, О.О. Бородин, И.О. Смитиенко, Е.В. Чачило, П.И. Новиков, С.В. Моисеев</i>	
Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом	112
<i>М.С. Елисеев, О.В. Желябина, И.Г. Кириллова, Ю.О. Корсакова, Е.В. Черёмушкина</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Варианты импинджмент-синдрома области плечевого сустава	120
<i>В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев, С.В. Архипов, М.А. Макаров, С.А. Макаров, Е.И. Бялик, В.И. Стадник, А.Д. Бимбаева, В.Е. Бялик, В.А. Зеленов, А.А. Роскидайло, Е.А. Нарышкин, А.Э. Храмов</i>	

ДИСКУССИЯ

Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики интерстициального заболевания легких, ассоциированного с ревматоидным артритом	129
<i>Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова</i>	

План мероприятий на 2023 год	138
--	-----

C O N T E N T S

To the 95th anniversary of the Russian rheumatological service	5
<i>Rimma M. Balabanova, Tatiana V. Dubinina, Evgeny L. Nasonov</i>	

LEADING ARTICLE

To the 100th anniversary of the birth of academician V.A. Nasonov. Infections and rheumatic diseases: from the past to the future	10
<i>Boris S. Belov, Evgeny L. Nasonov</i>	

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Chronic and opportunistic infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: screening and prevention issues (based on the materials of the EULAR recommendations)	16
<i>Boris S. Belov, Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova, Evgeny L. Nasonov</i>	

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic	25
<i>Anna A. Akimova, Nadezhda E. Banchchikova, Alexey E. Sizikov, Arsen A. Mullagaliev, Elena A. Letyagina, Nadezhda A. Ilina, Yuliya D. Kurochkina, Yuliya B. Ubshaeva, Vitaly O. Omelchenko, Oksana A. Chumasova, Nadezhda S. Shkaruba, Maxim A. Korolev</i>	
Multifocal osteonecrosis as a consequence of a new coronavirus infection	34
<i>Alesya A. Klimenko, Natalia A. Demidova, Daria Yu. Andryashkina, Natalia M. Babadayeva, Artem A. Kondrashov, Yuri M. Saakyan</i>	
COVID-19 in a patient with granulomatosis with polyangiitis: Management tactics	42
<i>Elmira F. Iskhakova, Elena V. Sukhorukova, Margarita Yu. Badeeva, Ekaterina V. Dyakova, Svetlana A. Lapshina, Tatiana V. Beketova, Diana I. Abdalganieva</i>	

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (anakinra)	47
<i>Evgeny L. Nasonov, Zulfiya N. Sukmarova, Tatiana V. Popkova, Boris S. Belov</i>	

REVIEWS AND LECTURES

Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis with anti-myeloperoxidase antibodies and rheumatoid factor. Literature review and own observation	62
<i>Tatiana V. Beketova, Oksana A. Golovina, Anastasia S. Avdeeva</i>	
Menopausal hormone therapy in systemic lupus erythematosus: Pro et contra	70
<i>Taras S. Panevin, Tatiana V. Popkova, Tatiana M. Reshetnyak, Nadezhda M. Kosheleva, Antonina V. Ledina</i>	

YOUNG SCIENTISTS FORUM

Molecular mechanisms of the development of the phenomena of peripheral and central sensitization in rheumatoid arthritis.	77
<i>Alena S. Potapova</i>	

ORIGINAL RESEARCH

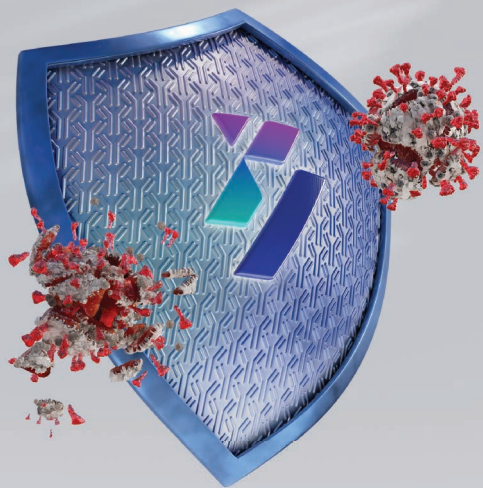
Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 56-week results of phase III randomized double-blind placebo-controlled trial SOLAR	87
<i>Vadim I. Mazurov, Aleksander M. Lila, Maxim A. Korolev, Andrei M. Prystrom, Alena V. Kundzer, Nikolay F. Soroka, Alexander A. Katanayan, Tatyana V. Povarova, Tatiana V. Plaksina, Olga V. Antipova, Diana G. Krechikova, Svetlana A. Smakotina, Oksana A. Tciupa, Ekaterina V. Puntus, Tatiana A. Raskina, Ludmila N. Shilova, Tatyana V. Kropotina, Olga B. Nesmeyanova, Tatiana A. Popova, Irina B. Vinogradova, Ekaterina A. Dokukina, Aleksandra V. Plotnikova, Polina S. Pukhtinskaia, Arina V. Zinkina-Orikhon, Yulia N. Linkova, Anna V. Ereemeeva, Anton A. Lutckii, Evgeny L. Nasonov</i>	
Clinical significance of anti-DFS70 in immunoinflammatory rheumatic diseases (review)	100
<i>Tatiana A. Panafidina, Zhanna G. Verizhnikova, Anastasia S. Avdeeva, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov</i>	
Damage to extracranial arteries in giant cell arteritis according to PET/CT	106
<i>Ekaterina E. Filatova, Nikolay M. Bulanov, Alexey D. Meshkov, Oleg O. Borodin, Ilya O. Smitienko, Elizaveta V. Chachilo, Pavel I. Novikov, Sergey V. Moiseev</i>	
Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis	112
<i>Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina, Irina G. Kirillova, Yulia O. Korsakova, Elena V. Cheremushkina</i>	

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

Variants of impingement syndrome of the shoulder joint	120
<i>Vadim A. Nesterenko, Andrey E. Karateev, Sergey V. Makarov, Sergey V. Arkhipov, Maxim A. Makarov, Sergey A. Makarov, Evgeny I. Bialik, Veronika I. Stadnik, Albina D. Bimbaeva, Valeriy E. Bialik, Vasilii A. Zelenov, Anastasia A. Roskidailo, Evgeniy A. Naryshkin, Alexander E. Khramov</i>	

DISCUSSION

Pulmonary ultrasound: Diagnostic possibilities for interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis	129
<i>Regina R. Ahunova, Gulnara R. Ahunova</i>	
План мероприятий на 2023 год	138



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 ≥ 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 ПП-008665 от 16.11.2022. С полным текстом инструкции вы можете ознакомиться по ссылке: <https://short.astrazeneca.com/ru/evusheld>.
2. Levin, Myron J., et al. "Intramuscular AZD7442 (tisagenimab-cgvmab) for prevention of COVID-19." *New England Journal of Medicine* (2022).
3. Montgomery, Hugh, et al. "Efficacy and safety of intramuscular administration of tisagenimab-cgvmab 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-vaccination-SAGE-recommendation-Immunocompromised-persons-2021-1-eng.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Accessed November 24, 2021.
5. Simon B, Rubey H, Teigl A, et al. Haemodialysis 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. Izatt KH, Gutwen O, Agel 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.25284.
7. Maitl SK, Bechman K, Rahrer 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(10):e527-e537. doi:10.1016/S2665-9919(21)00122-5.
8. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16 (Электронный ресурс), дата доступа: 26.08.2022, доступного по ссылке: https://static6.minздрава.gov.ru/system/attachments/attachments/000/060/793/original/60d96929d0969c9d009a0_COVID-19_Y16.pdf.
9. Time. COVID-19 Protection for the High-Risk. AstraZeneca Evusheld. 2022. <https://time.com/collection/best-inventions-2022/629895/astrazeneca-evusheld/> (date of access: 21.11.2022).
Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация подготовлена и предоставлена компанией АстраЗенека. Материал не является рекомендацией к применению данного препарата в клинической практике.
Имеются противопоказания. 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 Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму <https://reporting.astrazeneca.com/ru/evusheld> или связаться с нами по телефону (495) 799-56-99, доб. 2580.

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.



OST TENDON – ШВЕЙЦАРСКОЕ КАЧЕСТВО В ЛЕЧЕНИИ ТЕНДИНОПАТИЙ



- ◆ Гиалуроновая кислота 2% (40 мг/2.0 мл) высшей степени очистки, полученная методом бактериальной ферментации, снижает риск аллергии
- ◆ Содержит маннитол 0.5% (10 мг/2.0 мл)
- ◆ Снимает боль и ускоряет процесс реабилитации при тендинопатиях¹⁻³
- ◆ Эффективнее снимает боль, чем кортикостероиды и НПВС⁴, а также сеансы ударно-волновой терапии³
- ◆ 2 инъекции с перерывом в одну неделю
- ◆ При необходимости допустимо повторение лечебных циклов
- ◆ Одобрено WADA⁴ и RUSADA⁵ при использовании в спорте высоких достижений
- ◆ Сделано в Швейцарии
- ◆ Лучшая цена в аптеке

1. Corelick L, et al. Adv Tech Biol Med. 2015;3(2):1-4.

2. Flores C, et al. Sports Med Open. 2017;3(1):22.

3. Lynen N, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2017;98(1):64-71.

4. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021list_en.pdf.

5. <http://list.rusada.ru>.

Представительство Компании
"ТРБ Кемедика Интернешнл С.А." (Швейцария)
107065 Москва - Россия
Ул. Алтайская, 5
+7 499 959 03 02
marketing@trbchemedica.ru



К 95-летию Российской ревматологической службы

Р.М. Балабанова¹, Т.В. Дубинина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

Для цитирования: Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Насонов ЕЛ. К 95-летию Российской ревматологической службы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):5–9.

TO THE 95TH ANNIVERSARY OF THE RUSSIAN RHEUMATOLOGICAL SERVICE

Rimma M. Balabanova¹, Tatiana V. Dubinina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

For citation: Balabanova RM, Dubinina TV, Nasonov EL. To the 95th anniversary of the Russian rheumatological service. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):5–9 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-5-9

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

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

Время быстротечно, и, к сожалению, многие имена и события стираются из памяти. Для поддержания связи между поколениями врачей-ревматологов принципиально важно помнить о важных и значимых событиях прошлого и о тех, кто стоял у истоков создания ревматологической службы в России.

Результатом тяжелых потрясений, которые выпали на долю молодой Страны Советов после Гражданской войны, были разруха, голод, распространение тяжелых инфекционных заболеваний: тифа, туберкулеза, ревматизма. Этому способствовали скученность проживания, недоедание, нехватка врачей, отсутствие лекарств, вакцин, гигиенических средств. В то время основными методами лечения хронических заболеваний были природные факторы. Этим объясняется тот факт, что именно на объединенном заседании пленумов VI Научного курортного и II Физиотерапевтического съездов, которое состоялось в декабре 1927 г., было принято важное управленческое решение: «учредить Обще-союзный комитет по изучению и борьбе



Рис. 2. Плетнев Д.Д.

с заболеваниями, объединенным собирательным понятием «ревматизм». Декабрь 1927 года по праву можно считать началом создания ревматологической службы России. Предшествовала этому событию активная позиция ведущих российских ученых и правительства молодой республики. О важности данного события свидетельствует тот факт, что менее чем через 2 месяца — 4 февраля 1928 г. — приступил к работе Всесоюзный комитет по борьбе с ревматизмом. В мае 1928 г. первый народный комиссар здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко, выступая на X Всесоюзном съезде терапевтов, подчеркнул, что «ревматические заболевания являются уже целой проблемой и с каждым днем все больше и больше приобретают характер не только социальной болезни, а прямо социального бедствия» [1].

Комитет объединил на общественных началах крупных российских ученых разных специальностей: терапевтов М.П. Кончаловского (рис. 1) (возглавлявшего Комитет до 1942 г.), Д.Д. Плетнева (рис. 2), С.А. Бруштейна; педиатра А.А. Киселя; хирурга Н.Н. Бурденко; не-

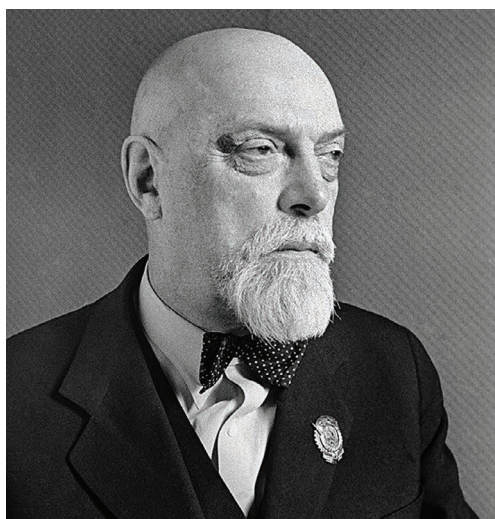


Рис. 1. Кончаловский М.П.



Рис. 3. Данишевский Г.М.



Рис. 4. Нестеров А.И.



Рис. 5. Тареев Е.М.

вропатолога С.Н. Давиденкова; патологоанатома А.И. Абрикосова и др. В конце 1928 г. Международная антиревматическая лига включила Комитет по борьбе с ревматизмом в свой состав, тем самым признав ведущую роль отечественного здравоохранения в изучении и успешной борьбе с ревматизмом.

На первом этапе работа Комитета была направлена на изучение социальных, профессиональных и бытовых факторов, влияющих на возникновение и течение ревматизма среди различных групп населения, поиск методов его профилактики и лечения.

Проведенный Г.М. Данишевским (рис. 3) анализ диспансерного осмотра более 100 тысяч человек в Москве и врачебного осмотра 1 300 000 призывников показал, что заболеваемость ревматизмом (преимущественно острым суставным ревматизмом) превысила выявляемость туберкулеза: 33,1 и 29,7 случая на 1000 населения соответственно. По данным патологоанатомических протоколов больных, умерших от болезни сердца, в 37,5% случаев ревматизм был причиной фатального исхода, а в 64,7% случаев — причиной развития клапанных пороков сердца [1].

В январе 1931 г. было проведено 1-е Всесоюзное совещание по борьбе с ревматизмом, в котором приняли участие более 200 представителей республиканских и местных антиревматических комитетов, медицинских вузов и других учреждений. Была отмечена высокая распространенность ревматизма и временной нетрудоспособности среди лиц молодого возраста.

Первая классификация ревматизма и заболеваний суставов, разработанная членами Комитета в 1932 г., стала важным шагом в изучении ревматических заболеваний (РЗ) и в дальнейшем развитии отечественной ревматологической службы. В 1934 г. в Москве по инициативе профессора А.А. Киселя на базе клинической больницы была открыта первая в стране специализированная ревматологическая клиника, в которой особое внимание уделялось изучению ревматизма у детей и подростков. К этому времени в стране действовали уже около 150 противоревматических диспансеров и кабинетов.

Все достижения в области борьбы с ревматизмом публиковались в собственном независимом печатном органе Ко-

митета «Acta rheumatica» (1-й выпуск), «Acta rheumatologica» (2-й выпуск), в дальнейшем — «Вопросы ревматизма».

Ярким свидетельством признания достижений в борьбе с ревматизмом в нашей стране явилось проведение в мае 1934 г. в Москве IV Международного антиревматического конгресса — первого международного конгресса в СССР. Результаты научных исследований, представленные советскими учеными, показали, что их уровень соответствует международным, а социальная и профилактическая направленность даже выше зарубежных.

Важным для развития ревматологии было утверждение в 1939 г. документа «Положение об антиревматических кабинетах для взрослых и отдельно для детей и подростков», в котором были представлены штатные рекомендации для кабинетов с различной численностью охваченного ими населения. Помимо врачей-ревматологов, в персонал включались медицинские сестры, регистратор, ортопеды, невропатолог. Рекомендовалась работа в две смены. Приветствовалось наличие консультанта или научного руководителя со знаниями ревматологии.

Таким образом, итогом довоенного этапа работы Комитета явилось создание широкомасштабной государственной системы помощи ревматическим больным — первой в отечественной внутренней медицине специализированной ревматологической службы.

В послевоенные годы резко возросла заболеваемость ревматизмом и заболеваниями опорно-двигательного аппарата, что потребовало быстрейшего восстановления ревматологической службы. Уже в 1946 г. вышел приказ Министерства здравоохранения СССР (МЗ СССР) о возобновлении организации и восстановлении работы ревматологических кабинетов. Через год состоялся пленум Всесоюзного антиревматического комитета, предложения которого вошли в 5-летний план развития медицинской науки страны, а еще через год, в 1948 г., был издан приказ МЗ СССР № 131 «О мероприятиях по усилению борьбы с ревматизмом и заболеваниями органов движения». Этим приказом территориальным органам здравоохранения было дано указание восстановить антиревматические кабинеты. Для подготовки квалифицированных кадров проводились семинары по ревматологии, издавались методические рекомендации по профилактике и лечению ангин.

В 1958 г. вышел Приказ МЗ СССР № 538 «Об усилении мероприятий по борьбе с ревматизмом», который способствовал совершенствованию ревматологической помощи населению за счет создания необходимых условий, обеспечивающих диагностику заболевания и проведение профилактических мероприятий. При Президиуме Академии медицинских наук (АМН) СССР был организован Всесоюзный комитет по изучению ревматизма и болезней суставов. Решение сложных организационных задач возглавил выдающийся ученый — академик АМН СССР А.И. Нестеров (рис. 4), активная позиция которого способствовала открытию на бывшей базе Института курортологии и физиотерапии в 1958 г. Института ревматизма МЗ РСФСР (позже — АМН СССР). К этому периоду относится активная научная деятельность в области ревматологии крупных российских ученых Г.Ф. Ланга, М.В. Черноруцкого, Н.Д. Стражеско, Е.М. Тареева (рис. 5), И.В. Давыдовского, А.И. Струкова и других, которая позволила расширить представления о РЗ с включением нозологических форм, сопровождающихся поражением суставов и позвоночника, а позднее и системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) — «коллагенозов».

В 1961 г. под руководством А.И. Нестерова проведена 1-я Всесоюзная ревматологическая конференция с участием зарубежных ученых (Г. Селье, Ф. Кост, Ф. Хенч и др.). В 1964 г. создано Всесоюзное научное общество ревматологов (ВНОР). В последующие годы были организованы национальные отделения ВНОР. В 1991 г. ВНОР переименовано в Ассоциацию ревматологов России (АРР).

В 50-е и 60-е годы прошлого столетия основной акцент делался на профилактику ревматизма — снижение заболеваемости, предупреждение его рецидивов и уменьшение тяжести последствий. Доказательство роли β -гемолитического стрептококка группы А в качестве этиоло-

гического фактора развития ревматизма (острой ревматической лихорадки (ОРЛ)) привело к разработке эффективных методов лечения и профилактики данного заболевания. Лечение ангин антибиотиками, вторичная бициллинопрофилактика существенно снизили заболеваемость ОРЛ и предупредили формирование пороков сердца. Еще в середине XX века она составляла до 2 тыс. случаев на 100 тыс. населения, в настоящее время — десятые доли. Но останавливаться на достигнутом нельзя, о чем всегда предупреждали В.А. Насонова и Н.Н. Кузьмина [2, 3].

Следует отдать должное предвидению А.И. Нестерова, который, помимо отделения, изучавшего ревматизм, сформировал другие подразделения, впоследствии трансформировавшиеся в большие научные направления: отделение пограничных форм, первым научным руководителем которого был академик Е.М. Тареев, которого позже на этом посту сменила профессор В.А. Насонова; отделение инфекционного неспецифического полиартрита (позже — артрологическое отделение) под руководством профессора М.Г. Астапенко; детское отделение (руководители — профессор Д.Д. Лебедев, А.В. Долгополова). В 1960 г. на заведование травматолого-ортопедического отделения был приглашен молодой хирург В.П. Павлов. В 1971 г. на базе артрологического отделения Института ревматизма был открыт Всесоюзный артрологический центр. Позже были созданы лаборатория фармакотерапии (руководитель — профессор Я.А. Сигидин), отдел эпидемиологии и генетики, которым многие годы руководила профессор Л.И. Беневоленская.

Со дня основания Институт ревматизма не только вел организационно-методическую работу внутри страны, но и поддерживал тесную связь с зарубежными коллегами. Организационно-методический отдел возглавляла профессор Б.Г. Лейтес, а затем А.Ю. Болотина. Отделом готовились методические письма и инструкции по организации и функционированию основных кардиоревматологических учреждений, составляющих основу быстро развивающейся специализированной помощи. Большое внимание уделялось вопросам подготовки врачей-кардиоревматологов для поликлинического и стационарного звена ревматологической службы. Решение этой задачи осуществлялось регулярно проводимыми выездными декадами в различные регионы страны, в которых принимали участие ведущие ученые Института. За первые 5 лет было проведено более 15 декадников. Большое число врачей получили подготовку по специальности на рабочих местах в клиникских отделениях и лабораториях Института.

В 1970 г. Институт ревматологии возглавила В.А. Насонова, которую с полным основанием считают основоположником ревматологии в современном ее понимании [4]. Являясь главным ревматологом страны до 2001 г., она особое внимание уделяла совершенствованию и укреплению ревматологической службы. С 2010 до 2022 г. функцию главного внештатного специалиста-ревматолога МЗ РФ исполнял академик Е.Л. Насонов, в настоящее время главным внештатным специалистом-ревматологом МЗ РФ является член-корреспондент РАН А.М. Лиля.

Первый Всесоюзный съезд ревматологов состоялся в январе 1971 г., в программе которого стояли вопросы ранней диагностики не только ревматизма, но и других ревматических заболеваний — инфекционного неспецифического (ревматоидного) артрита, СЗСТ, а также классификации и номенклатуры заболеваний суставов.



Рис. 6. Насонова В.А.

В 1975 г. вышло «Положение о кардиоревматологическом кабинете поликлиники», в котором впервые в обязанность кардиоревматолога поликлиники включено диспансерное наблюдение за больными ревматоидным артритом (РА), болезнью Бехтерева и «большими коллагенозами». Через 2 года было утверждено «Положение о кардиоревматологическом кабинете детской поликлиники», в котором установлена норма нагрузки на врача — 4 ребенка за 1 час приема. Обязательному диспансерному наблюдению подлежали больные с ревматизмом, врожденными пороками сердца, тонзиллогенными кардиопатиями, а также с РА и СЗСТ. Стало ясно, что требуется выделение ревматологии как отдельной специальности, что произошло в 1977 г. и послужило более интенсивному развитию научных исследований в данной области. Всю организационно-методологическую работу по развитию новой сети службы возглавила главный ревматолог МЗ СССР академик В.А. Насонова. К началу столетия в 2/3 субъектов федерации имелись ревматологические центры, функционировали более 1230 ревматологических отделений (кабинетов), число врачей-ревматологов достигало почти 2 тысяч. До распада СССР особенно тесное сотрудничество было с ревматологами союзных республик: Белоруссии (профессор Г.П. Матвейков), Эстонии (профессор Л.Т. Пяй), Литвы (профессор А.А. Матулис), Грузии (профессор В.Г. Цитладзе), Украины (профессор В.В. Синяченко). Выездные конференции для большего участия в них практикующих врачей проводили в различных городах всей нашей страны.

Отечественные ученые принимали активное участие в съездах Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology, ранее — European League Against Rheumatism), Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Radiology), конференциях практически всех европейских стран, с которыми тесно сотрудничали по различным научным тематикам.

Признанием достижений отечественной ревматологии было решение EULAR о проведении X съезда ревматологов в нашей стране. Этому во многом содействовала активная позиция В.А. Насоновой, которая была единственной женщиной среди Президентов EULAR.

Начало настоящего столетия ознаменовалось истинно революционными открытиями в ревматологии. Были созданы и внедрены в клиническую практику генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), что позволило поставить новые цели в лечении РЗ — достижение ремиссии. Терапия ГИБП — высокотехнологический вид помощи, требующий специальных знаний и опыта, в связи с чем перед АРР встала задача по созданию специализированных центров (кабинетов) терапии ГИБП. Порядок оказания высокотехнологической помощи ревматологическим больным был утвержден Приказом МЗ РФ № 900н от 12.02.2012. Первый центр терапии ГИБП в России был открыт в 2005 г. на базе Института ревматологии по инициативе директора института и главного внештатного специалиста-ревматолога МЗ РФ академика Е.Л. Насонова. Через год их число возросло до 25, а к настоящему времени они функционируют практически в каждом субъекте РФ на базе ведущих областных (краевых) лечебных учреждений и клиник медицинских вузов.

Данные медицинской статистики свидетельствуют о росте заболеваемости основными РЗ, что в большей степени связано с широким внедрением в практическое здравоохранение современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, расширением возможностей ранней диагностики [5].

Все научные достижения в ревматологии обсуждаются на съездах, которые проходят каждые 4 года с привлечением ведущих ревматологов Европы, США и других стран. Число участников постоянно растет [6]. Проблема мультиморбидности привлекает к ревматологии большое внимание специалистов смежных направлений — гастроэнтерологов, кардиологов, онкологов и др., — которые принимают участие в ревматологических форумах и, в свою очередь, приглашают ведущих ревматологов на свои мероприятия.

Помня наказ В.А. Насоновой объединить ревматологов бывших социалистических республик, с 2012 г. не только в Москве, но и в столицах бывших союзных республик проводятся Евразийские съезды ревматологов [7].

Для повышения квалификации практикующих врачей помимо съездов, ежегодных конференций Института, региональных мероприятий с привлечением ведущих специалистов, на сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой создан образовательный портал, доступный всем ревматологам, издаются два рецензируемых журнала — «Научно-практическая ревматология» и «Современная ревматология», выпускаются «Рекомендации по ревматологии».

К настоящему времени АРР имеет четкую вертикальную структуру, основным руководящим органом которой является Президиум, возглавляемый президентом АРР академиком РАН Е.Л. Насоновым. Приказом МЗ РФ № 374 от 19.04.2021 утверждены главные внештатные специалисты-ревматологи федеральных округов: Центральный федеральный округ — Т.В. Дубинина; Северо-Западный федеральный округ — В.И. Мазуров; Южный федеральный округ — А.Р. Бабаева; Северо-Кавказский федеральный округ — А.М. Кимова; Приволжский федеральный округ — И.Б. Виноградова; Уральский федеральный округ — О.Б. Несмеянова; Сибирский федеральный округ — Е.В. Зоннова; Дальневосточный федеральный округ — Э.Н. Оттева.

Необходимо отметить, что, помимо главного центра ревматологической науки — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, — по всей стране масштабную научно-практическую работу проводят главные внештатные специалисты-ревматологи регионов и профессора кафедр: в Ярославской области — профессор А.А. Баранов; в Республике Татарстан — С.П. Якупова, профессор Д.И. Абдулганиева; в Свердловской области — профессор Л.П. Евстигнеева; в Иркутской области — профессор Л.В. Меньшикова; в Тульской области — профессора В.Н. Сорочкая, Т.С. Сальникова; профессор кафедры факультетской терапии им. Академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Н.А. Шостак и др.

В юбилейный для отечественной ревматологии год желаем всем ревматологам России и СНГ успехов в нелегкой, но необходимой для здоровья населения наших стран деятельности.

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. Шишкин АП. Социально-гигиенические аспекты изучения ревматизма в СССР в 20–30-е годы. *Вопросы ревматизма*. 1975;(2):3–6. [Shishkin AP. Socio-hygienic aspects of the study of rheumatism in the USSR in the 20–30s. *Voprosy revmatizma*. 1975;(2):3–6 (In Russ.)].
2. Насонова ВА, Кузьмина НН, Белов БС. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(2):48–52. [Nasonova VA, Kuzmina NN, Belov BS. Classification and nomenclature of rheumatic fever. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):48–52 (In Russ.)].
3. Кузьмина НН, Белов БС, Мединцева ЛГ. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке — проблема, которую забывать нельзя. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):5–10. [Kuzmina NN, Belov BS, Medyntseva LG. Acute rheumatic fever in the 21st century: The problem that cannot be forgotten. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):5–10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-5-9
4. Фоломеева ОМ. Вклад академика В.А. Насоновой в развитие российской ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(3):3–7. [Folomeeva OM. Contribution of Academician V.A. Nasonova to the development of Russian rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):3–7 (In Russ.)].
5. Фоломеева ОМ, Эрдес Ш. Ревматические заболевания у взрослого населения в Федеральных округах Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология*. 2006;44(2):4–10. [Folomeeva OM, Erdes Sh. Rheumatic diseases among adult people of Russian Federation federal districts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):4–10 (In Russ.)].
6. Насонова ВА, Балабанова РМ, Насонов ЕЛ. Ассоциации ревматологов России 75 лет. *Научно-практическая ревматология*. 2003;41(2):5–6. [Nasonova VA, Balabanova RM, Nasonov EL. 75 years of Russian Association of Rheumatologists. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):5–6 (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Балабанова РМ, Алексеева ЛИ, Денисов ЛН. Ассоциация ревматологов России — от прошлого к настоящему и будущему. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):586–589. [Nasonov EL, Amirdzhanova VN, Balabanova RM, Alekseeva LI, Denisov LN. The Association of Rheumatologists of Russia: From the past to the present and the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):586–589 (In Russ.)].

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

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

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

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

Инфекции и ревматические заболевания: от прошлого к будущему

Б.С. Белов¹, 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:

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

Поступила 09.01.2023
Принята 12.01.2023

В ревматологии проблема инфекционной патологии стоит достаточно остро. Это обусловлено, в первую очередь, участием различных инфекционных агентов в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), при которых микроорганизмы играют триггерную роль, запуская иммунопатологические механизмы воспаления. Яркими примерами таких болезней являются острая ревматическая лихорадка и реактивные артриты. Доказана инфекционная этиология болезни Лайма. Не менее сложную задачу представляет собой борьба с коморбидной инфекцией (КИ), нередко осложняющей течение многих ИВРЗ из-за нарушения иммунного статуса, обусловленного как фоновым заболеванием, так и применением иммуносупрессивных препаратов. Преобладание в структуре КИ поражения дыхательных путей у больных ИВРЗ обуславливает необходимость применения у них гриппозных и пневмококковых вакцин, поскольку риск летальных исходов от указанных инфекций среди этих пациентов достаточно высок. В процессе развития пандемии COVID-19, явившейся вызовом всему человечеству, вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых важную позицию занимают ИВРЗ. В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большие надежды возлагаются на широкое применение вакцинации. Обсуждается возможность применения моноклональных антител для доконтактной профилактики COVID-19, в том числе у пациентов с ИВРЗ.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, острая ревматическая лихорадка, реактивные артриты, болезнь Лайма, COVID-19, коморбидные инфекции, вакцинопрофилактика

Для цитирования: Белов БС, Насонов ЕЛ. К 100-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой. Инфекции и ревматические заболевания: от прошлого к будущему. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):10–15.

TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN V.A. NASONOVA. INFECTIONS AND RHEUMATIC DISEASES: FROM THE PAST TO THE FUTURE

Boris S. Belov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

In rheumatology, the problem of infectious pathology is quite acute. This is primarily due to the participation of various infectious agents in the development of immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD), in which microorganisms play a trigger role, triggering the immunopathological mechanisms of inflammation. Vivid examples of such diseases are acute rheumatic fever and reactive arthritis. The infectious etiology of Lyme disease has been proven. An equally difficult task is the fight against comorbid infection (CI), which often complicates the course of many IIRD due to a violation of the immune status caused by both the background disease and the use of immunosuppressive drugs. The predominance of respiratory tract lesions in the structure of CI in patients with IIRD makes it necessary to use influenza and pneumococcal vaccines in them, since the risk of deaths from these infections among these patients is quite high. During the development of the COVID-19 pandemic, which has become a challenge to all mankind, a large number of new fundamental and medical problems have been revealed concerning the relationship between viral infection and many widespread chronic non-communicable diseases, among which IIRDs occupy an important position. As one of the methods of combating the current COVID-19 pandemic, great hopes are pinned on the widespread use of vaccination. The possibility of using monoclonal antibodies for pre-exposure prophylaxis of COVID-19, including in patients with IIRD, is discussed.

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, acute rheumatic fever, reactive arthritis, Lyme disease, COVID-19, comorbid infections, vaccination

For citation: Belov BS, Nasonov EL. To the 100th anniversary of the birth of academician V.A. Nasonova. Infections and rheumatic diseases: from the past to the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):10–15 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-10-15

Ушедший в историю XX век ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и принес целую серию блестящих открытий и достижений в этой области. Однако в наступившем XXI веке инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. При этом одной из множества нерешенных задач остается исследование взаимоотношения микро- и макроорганизма

с дисбалансом иммунной системы. Значимость вклада инфекционного фактора в иммунитет по-прежнему интересует клиницистов — в первую очередь ревматологов и терапевтов.

Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над инфекциями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация мало меняется к лучшему. Инфекционные болезни, в т. ч. у ревматологи-

ческих больных, занимают второе-третье место в ряду причин смерти. Это также является одним из побуждающих моментов изучения роли инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Возрастающее число вновь открываемых инфекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются новые аспекты данной проблемы, требующие иных подходов к диагностике, лечению и профилактике.

На сегодняшний день известно более 20 инфекционных агентов, которые могут быть причиной разнообразных ИВРЗ. Ярким примером такого заболевания является острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) (ревматизм по старой номенклатуре). Борьба с этим заболеванием стала одной из ведущих задач созданного в 1958 г. Института ревматизма МЗ РСФСР, основателем и первым директором которого был академик АМН СССР А.И. Нестеров, глубоко занимавшийся данной проблемой. Опираясь на накопленный врачебный опыт и результаты проведенных научных исследований, сотрудники Института получили новые во многом приоритетные данные, касающиеся этиологической роли β -гемолитического стрептококка группы А, каскада иммунопатологических реакций в патогенезе болезни, особенностей течения, терапии и профилактики ОРЛ [1].

В 1970 г. директором Института ревматизма назначается В.А. Насонова. Как впоследствии вспоминала Валентина Александровна, при ее выдвижении на директорский пост одним из непереносимых условий, поставленных перед ней академиком А.И. Нестеровым, являлось продолжение изучения проблем ОРЛ, что и было сделано. Под руководством и при непосредственном участии академика РАМН В.А. Насоновой в Институте ревматологии выполнена серия работ, касающихся самых различных аспектов данного заболевания (классификация и номенклатура, особенности клиники, в том числе т. н. «солдатский ревматизм», разработка подходов к терапии, а также к первичной и вторичной профилактике) [2–4]. При этом в посвященных проблеме ОРЛ докладах и публикациях В.А. Насоновой постоянно фигурировал тезис о том, что тактика контроля стрептококковой инфекции по-прежнему остается актуальной, а невнимание к ней может привести к повторным вспышкам ОРЛ в любом регионе, включая и Россию.

Среди ревматических заболеваний особое место занимают реактивные артриты (РеА) — негнойные воспалительные процессы в суставах, развивающиеся в хронологической связи с определенными инфекционными заболеваниями внесуставной локализации — мочеполовой сферы, кишечника, носоглотки. В последние годы был выделен ряд возбудителей, также классифицированных в качестве триггеров РеА. Сотрудниками Института ревматологии РАМН под руководством профессора Э.Р. Агабабовой активно изучалась этиологическая и патогенетическая роль хламидий при урогенных РеА. В частности, установлено, что хламидии могут развиваться не только в культуре фибробластов синовиальной оболочки, но и в фибробластах кожи, а главное — суставного хряща, где они способны, вероятно, задерживаться на длительный срок [5].

В Институте ревматологии РАМН впервые было предложено использовать при лечении хламидийной инфекции у больных урогенными артритами высокие дозы тетрациклина или эритромицина (по 2 г в сутки) на протяжении не менее 4 нед. [6]. Установлено, что наиболее частыми триггерными агентами энтероколитических артритов в нашей стране (более 60% случаев), как и во многих европейских странах, являются микроорганизмы *Yersinia enterocolitica* или (реже) *Yersinia pseudotuberculosis* [7].

Вскоре после появления первых публикаций инфекционистов о наличии в нашей стране болезни Лайма по инициативе В.А. Насоновой в Институте ревматологии РАМН была создана группа по изучению ревматологических проблем Лайм-боррелиоза. Эта группа под руководством Л.П. Ананьевой вошла в число пионеров изучения болезни Лайма в СНГ. Впервые в России была дана характеристика клинических проявлений болезни, включая подробное описание поражения опорно-двигательного аппарата. Показано, что Лайм-артрит имеет индивидуальные черты, позволяющие отграничить его от других воспалительных заболеваний суставов. Установлено, что гуморальный иммунный ответ к возбудителю отличается слабой выраженностью. Выделены клинико-серологические варианты Лайм-боррелиоза. Определена чувствительность и специфичность трех серологических методов выявления антител к возбудителю (непрямая иммунофлюоресценция, иммуноферментный метод и иммуноблоттинг), разработаны критерии серопозитивности для иммуноблоттинга. Разработаны клинико-лабораторные подходы к диагностике Лайм-боррелиоза, что в условиях отсутствия унифицированных критериев заболевания способствует своевременной диагностике и лечению болезни. Выявлены статистически значимые для неблагоприятного исхода болезни признаки. Показано главенствующее значение для прогноза болезни антибактериальной терапии, назначения ее в первые 10 дней болезни и продолжения до полного купирования симптомов [7–10].

Начало XXI века в ревматологии ознаменовалось активным внедрением в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и, чуть позже, таргетных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП), которые произвели революцию в терапии ИВРЗ. Однако эти препараты, действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ИВРЗ, также привели к нарастанию риска развития коморбидных инфекций (КИ) разнообразной природы и локализации.

Согласно многочисленным данным, преобладающими КИ у больных ИВРЗ являются инфекции дыхательных путей. По результатам исследования, выполненного в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, наиболее частой серьезной (т. е. требующей госпитализации или парентерального введения антибиотиков) КИ была пневмония, которая встречалась среди больных ревматоидным артритом (РА) в 62,9%, системной склеродермией (ССД) — в 62,5%, системной красной волчанкой (СКВ) — в 61,9% случаев [11]. Дыхательные пути также являлись ведущей локализацией КИ у больных спондилоартритами (СпА) [12].

Недавно экспертами Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) были опубликованы рекомендации по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций (ХОИ), включающих туберку-

лез, вирусные гепатиты В и С, герпес-вирусные инфекции, ВИЧ и пневмоцистную пневмонию, у взрослых пациентов с ИБРЗ при планировании и проведении антиревматической терапии [13]. В предисловии подчеркивается, что, несмотря на общепризнанную необходимость соблюдения определенных процедур скрининга и профилактических мероприятий, клиническая практика в этом отношении представляется весьма гетерогенной, а соответствующие рекомендации либо отсутствуют, либо «разбросаны по всей литературе». Поэтому существует потребность в анализе и сопоставлении данных об указанных инфекциях при различных ИБРЗ и методах лечения, которые можно было бы применить в повседневной клинической практике в качестве единой точки отсчета. Однако рекомендации не могут быть унифицированы для всех инфекций из-за различий в районе проживания, типа ИБРЗ и связанного с ним риска, проводимого противоревматического лечения и других факторов, привносящих дополнительные сложности, в частности возраста и сопутствующих заболеваний.

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других разделах медицины, только с их помощью невозможно. Реальным выходом из этой ситуации может быть создание, совершенствование и активное внедрение в клиническую практику различных вакцин.

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX века. В то же время, несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных ревматологических ассоциаций, многие практикующие врачи продолжают рассматривать ИБРЗ как противопоказание для вакцинации.

В соответствии с рекомендациями EULAR, иммунизация гриппозными и пневмококковыми вакцинами настоятельно рекомендуется для подавляющего большинства больных ИБРЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от указанных инфекций достаточно высок. При этом вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом.

В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой накоплен опыт применения гриппозных и пневмококковых вакцин у больных ИБРЗ. В частности, полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных РА, анкилозирующим спондилитом (АС) и ССД. Применение данной вакцины на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватной терапии не влекло за собой какого-либо ухудшения основного ИБРЗ. Параметры иммуногенности вакцины по эпидемическому штамму вируса H1N1 в группах больных и здорового контроля статистически значимо не различались [14]. Показано, что вакцинация 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ-23) у больных ИБРЗ отличается высокой профилактической эффективностью (>90%), является безопасной и не повышает риск обострения болезни. О достаточной иммуногенности вакцинации свидетельствует статистически значимое нарастание уровней пневмококковых антител в сыворотке крови и коэффициента поствакцинального ответа. Применение глюкокортикоидов (метилпреднизолона, преднизолона) не оказывает статистически значимого влияния

на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации ППВ-23. Продемонстрирована возможность вакцинации ППВ-23 при любой активности процесса у больных РА, СКВ и СпА (АС, псориатический артрит) при условии проведения адекватной противоревматической терапии [15].

Серьезным вызовом человечеству и уникальной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины явилась пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019). В процессе развития пандемии вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых важную позицию занимают ИБРЗ. В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра внегочных клинических и лабораторных нарушений, ряд которых характерен для ИБРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Наиболее тяжелым последствием дисрегуляции иммунитета является развитие так называемого синдрома цитокинового шторма, который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром, а при ИБРЗ — как синдром активации макрофагов. Развитие указанного синдрома послужило пусковым моментом для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИБРЗ. Существование общих иммунопатологических механизмов и подходов к фармакотерапии при COVID-19 и ИБРЗ определяет уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19 [16].

Не меньший научный и практический интерес представляет так называемый постковидный синдром (ПКС), который возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [17]. Спектр ПКС включает артралгии, артрит, миалгии, васкулиты с поражением сосудов различного калибра, а также целый ряд иммунологических маркеров (антифосфолипидные антитела, антинуклеарные факторы и др.), которые характерны для широкого круга ИБРЗ. При этом остается открытым вопрос о ведении таких пациентов. В настоящее время официальные протоколы лечения ПКС отсутствуют. Несмотря на то, что у практикующих специалистов нередко имеются собственные подходы к терапии, зачастую они разрознены и не согласуются между собой. Следовательно, приоритетной задачей ближайшего будущего является разработка единой стратегии лечения ПКС при ИБРЗ.

В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большие надежды возлагаются на широкое применение вакцинации. Данное обстоятельство представляется особенно актуальным, поскольку терапия противовирусными препаратами до сих пор не продемонстрировала статистически значимого улучшения выжи-

ваемости при COVID-19. Эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ, включая Ассоциацию ревматологов России [18], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений (НЯ), поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19.

В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой продолжают исследования, посвященные изучению эффективности, иммуногенности и безопасности антиковидных вакцин отечественного производства. Так, в ходе одномоментного сравнительного исследования оценивалась безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ИВРЗ в реальной клинической практике. Показано, что после полной вакцинации какие-либо НЯ отсутствовали у 35,6% больных ИВРЗ и у 21,6% лиц контрольной группы ($p = 0,01$). Эти данные могут свидетельствовать о лучшей переносимости вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ИВРЗ. Кроме того, обострения ИВРЗ или формирования новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано ни у одного испытуемого [19].

К сожалению, приходится констатировать, что данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ в России, пока еще крайне малочисленны. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создает труднопреодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира [20].

В плане перспективного применения в ревматологии заслуживает внимания препарат Эвушелд (Astra Zeneca) — набор из двух рекомбинантных человеческих моноклональных IgG1k-антител, тиксагевимаба и цилгавимаба, которые связываются с неперекрывающимися областями рецептор-связывающего домена S-белка нового коронавируса SARS-CoV-2, тем самым блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, который вирус использует для прикрепления к клеточной мембране с последующим проникновением в клетку. Для ревматологов данный препарат представляет интерес, поскольку одним из показаний к его применению является проведение доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с умеренным и тяжелым снижением иммунитета вследствие основного заболевания или применения иммуносупрессивных препаратов при отсутствии адекватного иммунного ответа на вакцинацию против COVID-19 либо плохой переносимости последней. Однако необходимо подчеркнуть, что данный препарат зарегистрирован в РФ по ускоренной процедуре для использования в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, а инструкция по его применению подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных. Несмотря на проведение крупных исследований III фазы [21, 22], опыт применения тиксагевимаба/

цилгавимаба у больных ИВРЗ крайне невелик [23, 24]. Кроме того, появились сообщения о развитии тромбоэмболических феноменов у пациентов, получавших данный препарат [25, 26]. Хотя причинно-следственная связь указанных серьезных НЯ с тиксагевимабом/цилгавимабом не установлена, полученные данные, несомненно, важны для пострегистрационного мониторинга безопасности. В связи с этим необходимо подтверждение профилактической эффективности и безопасности тиксагевимаба/цилгавимаба у больных ИВРЗ в ходе многоцентровых сравнительных клинических исследований.

Заключение

Таким образом, в XXI веке проблема инфекции при ИВРЗ по-прежнему сохраняет как общемедицинское, так и социальное значение. Несмотря на достигнутые определенные успехи, в рамках данной проблемы существует еще достаточное количество вопросов, требующих своего решения. Дальнейшее исследование общих закономерностей взаимодействия микробиологических факторов с факторами противоинфекционной защиты организма на фундаментальном уровне (в т. ч. применительно к отдельным патогенам и их ассоциациям, представляющим реальную либо потенциальную угрозу), углубленное изучение механизмов развития аутоиммунных реакций при инфекциях, а также тщательный анализ клинико-фармакологических аспектов противоревматических и антиинфекционных препаратов (как известных, так и вновь внедряемых в клиническую практику) призваны существенно расширить наши представления о взаимоотношениях между макро- и микроорганизмом. Это приведет к значимой оценке индивидуального риска КИ при различных ИВРЗ и таким образом откроет путь к проведению персонализированных лечебных и профилактических мероприятий. Ведь медицина, как и любая отрасль науки, «...не является и никогда не будет являться законченной книгой. Каждый важный успех приносит новые вопросы. Всякое развитие обнаруживает со временем все новые и более глубокие трудности» (А. Эйнштейн).

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

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. Нестеров АИ. Ревматизм. М.: Медицина; 1973. [Nesterov AI. Rheumatism. Moscow: Meditsina; 1973 (In Russ.)].
2. Насонова ВА, Бронзов ИА. Ревматизм. М.: Медицина; 1978. [Nasonova VA, Bronzov IA. Rheumatism. Moscow: Meditsina; 1978 (In Russ.)].
3. Джузенова БС, Котельникова ГП, Михайлова ИН, Насонова ВА. Острый ревмокардит у молодых мужчин. *Терапевтический архив*. 1992;64(4):58-62. [Dzhuzenova BS, Kotelnikova GP, Mikhaylova IN, Nasonova VA. Acute rheumocardiitis in young men. *Tерапевтический архив*. 1992;64(4):58-62 (In Russ.)].

4. Насонова ВА, Кузьмина НН, Белов Б.С. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(2):48-52. [Nasonova VA, Kuzmina NN, Belov BS. Classification and nomenclature of rheumatic fever. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):48-52 (In Russ.)].
5. Панасюк АФ, Солдатова СИ, Шубин СВ, Колкова НИ. О патогенетических аспектах урогенных артритов, ассоциированных с хламидиями: возможность микроорганизмов размножаться в клетках суставного хряща. *Терапевтический архив*. 1998;70(5):45-48. [Panasyuk AF, Soldatova SI, Shubin SV, Kolkova NI. On the pathogenetic aspects of urogenic arthritis associated with chlamydia: The possibility of microorganisms to multiply in the cells of articular cartilage. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;70(5):45-48 (In Russ.)].
6. Сидельникова СМ, Агабабова ЭР, Стысин ЕА. Клиническая симптоматика и некоторые вопросы терапии болезни Рейтера. *Терапевтический архив*. 1978;50(6):99-103. [Sidelnikova SM, Agababova ER, Stysin EA. Clinical symptoms and some issues of Reiter's disease therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 1978;50(6):99-103 (In Russ.)].
7. Агабабова ЭР. Развитие исследований по проблеме связанных с инфекциями артритов в Институте ревматологии РАМН в 70–80-х годах. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998;12:23-26. [Agababova ER Development of studies of the arthritis associated with infections at the Institute of rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, in the 1970s to the 1990s. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998;12:23-26 (In Russ.)].
8. Ананьева ЛП, Барскова ВГ, Конева ОА, Ушакова МА, Май ЭС, Пушкова ОВ, и др. Поражение суставов при иксодовых клещевых боррелиозах (лаймской болезни). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2003;7:42-47. [Ananyeva LP, Barskova VG, Koneva OA, Ushakova MA, Mai ES, Pushkova OV, et al. Joint damage in ixodic tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;7:42-47 (In Russ.)].
9. Конева ОА, Ананьева ЛП. Динамика антител к *Borrelia burgdorferi* на фоне антибактериальной терапии у пациентов с воспалительной артропатией при болезни Лайма. *Научно-практическая ревматология*. 2002;40(2):42. [Koneva OA, Ananyeva LP. Dynamics of antibodies to *Borrelia burgdorferi* against the background of antibacterial therapy in patients with inflammatory arthropathy in Lyme disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(2):38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-105
10. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2011. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology: Clinical guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2011 (In Russ.)].
11. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Соловьев СК, Ананьева ЛП, Попкова ТВ, и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Медицинский совет*. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Soloviev SK, Ananyeva LP, Popkova TV, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Medical Council*. 2019;(9):86-91 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91
12. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами, получающих современную антиревматическую терапию (предварительные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):455-459. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Glukhova SI, Korotaeva T.V. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis who received modern antirheumatic therapy (preliminary data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):455-459 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-455-459
13. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov 3;ard-2022-223335. doi: 10.1136/ard-2022-223335
14. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Лукина ГВ, и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;(12):106-110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Erdes S, Dubinina TV, Lukina GV, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Medical Council*. 2018;(12):106-110 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-106-110
15. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ, Баранова ММ, Сергеева МС, Черкасова МВ, и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):261-266. [Belov BS, Muravyeva NV, Tarasova GM, Baranova MM, Sergeeva MS, Cherkasova MV, et al. Pneumococcal vaccination in rheumatic diseases: 10 years of application experience at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):261-266 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-261-266
16. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):537-550. [Nasonov EL. 2019 coronavirus disease (COVID-19): Contribution of rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):537-550 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200799
17. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (Accessed: DD Month 2022).
18. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
19. Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(7-8):33-39. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) combined vector vaccine in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(7-8):33-39 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-33-39
20. Белов БС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21-31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21-31 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-21-31
21. Levin MJ, Ustianowski A, Thomas S, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, et al. AZD7442 (tixagevimab/cilgavimab) for post-exposure prophylaxis of symptomatic COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022 Nov 22;ciac899. doi: 10.1093/cid/ciac899
22. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al.; TACKLE study group. 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. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985-996. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1
23. Ocon AJ, Mustafa SS. Real-world experience of tixagevimab and cilgavimab (evusheld) in rheumatologic patients on rituximab. *J Clin Rheumatol*. 2022 Sep 20. doi: 10.1097/RHU.0000000000001907
 24. Calabrese C, Kirchner E, Villa-Forte A, Hajj-Ali RA, Moss BP, Fernandez JP, et al. Early experience with tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity. *RMD Open*. 2022;8(2):e002557. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002557
 25. Montastruc F, Lafaurie M, Flumian C, de Canecaude C. Increased reporting of venous and arterial thromboembolic events reported with tixagevimab-cilgavimab for COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Dec 1:S1198-743X(22)00599-7. doi: 10.1016/j.cmi.2022.11.026
 26. Piszczek J, Murthy S, Afra K. Cardiac and vascular serious adverse events following tixagevimab-cilgavimab. *Lancet Respir Med*. 2022 Dec 12: S2213-2600(22)00452-0. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00452-0

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

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

Хронические и оппортунистические инфекции у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы скрининга и профилактики (по материалам рекомендаций EULAR)

Б.С. Белов¹, Г.И. Гриднева¹, Е.С. Аронова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты:

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

Поступила 05.12.2022
Принята 12.01.2022

На современном этапе развития ревматологии большое внимание уделяется проблеме коморбидных инфекций, оказывающих значимое влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Активное внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ИВРЗ, привело к нарастанию риска развития инфекций разнообразной природы и локализации, в т. ч. хронических и оппортунистических (ХОИ). В настоящей статье проанализированы рекомендации по скринингу и профилактике ХОИ у взрослых пациентов с ИВРЗ, предложенные в ноябре 2022 г. экспертами Европейского альянса ревматических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology). Отмечается, что эти рекомендации следует рассматривать через призму национальных руководств, учитывающих региональные факторы риска, особенности течения, диагностики, терапии и профилактики ХОИ. При этом абсолютно оправданным представляется периодический пересмотр скрининговых и превентивных процедур по мере накопления новых научных данных. Несмотря на важность мультидисциплинарного подхода и необходимость тесного сотрудничества с врачами других специальностей, рабочая группа EULAR подчеркивает центральную роль ревматолога в ведении пациентов с ХОИ, возникающими на фоне ИВРЗ и связанными с проводимой противоревматической терапией.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, коморбидные инфекции, туберкулез, гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, пневмоцистная пневмония, скрининг, профилактика, рекомендации

Для цитирования: Белов БС, Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Насонов ЕЛ. Хронические и оппортунистические инфекции у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы скрининга и профилактики (по материалам рекомендаций EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):16–24.

CHRONIC AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN PATIENTS WITH IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: SCREENING AND PREVENTION ISSUES (BASED ON THE MATERIALS OF THE EULAR RECOMMENDATIONS)

Boris S. Belov¹, Galina I. Gridneva¹, Evgenia S. Aronova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

At the present stage of development of rheumatology, much attention is paid to the problem of comorbid infections, which have a significant impact on morbidity and mortality, especially in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). The active introduction into clinical practice of innovative drugs, the action of which is aimed at specific components of the pathogenesis of IIRD, has led to an increase in the risk of developing infections of various nature and localization, including chronic and opportunistic (COI). This article analyzes the recommendations for screening and prevention of COI in adult patients with acute respiratory infections, proposed in November 2022 by experts of the European Alliance of Rheumatology Associations (EULAR). It is noted that these recommendations should be considered through the prism of national guidelines that take into account regional risk factors, features of the course, diagnosis, therapy and prevention of COI. At the same time, it seems absolutely justified to periodically review screening and preventive procedures as new scientific data accumulate. Despite the importance of a multidisciplinary approach and the need for close cooperation with doctors of other specialties, the EULAR working group emphasizes the central role of a rheumatologist in the management of patients with HOI that occur against the background of IIRD and are associated with the received anti-rheumatic therapy.

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, comorbid infections, tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, pneumocystis pneumonia, screening, prevention, recommendations

For citation: Belov BS, Gridneva GI, Aronova ES, Nasonov EL. Chronic and opportunistic infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: screening and prevention issues (based on the materials of the EULAR recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):16–24 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-16-24

Введение

На протяжении всего периода развития медицины как отрасли науки борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями остается одной из наиболее актуальных проблем. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу.

Значимость данного вопроса для ревматологии определяется еще и тем, что наличие иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие коморбидных инфекций (КИ), которые существенно затрудняют терапию таких пациентов. Так, в последние десятилетия активное внедрение в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных (т) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ИВРЗ, привело к нарастанию риска развития инфекций разнообразной природы и локализации, в т. ч. хронических и оппортунистических.

В ноябре 2022 г. на сайте журнала «Annals of Rheumatic Diseases» были опубликованы рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций (ХОИ) у взрослых пациентов с ИВРЗ [1]. В предисловии подчеркивается, что несмотря на общепризнанную необходимость соблюдения определенных процедур скрининга и профилактических мероприятий, клиническая практика в этом отношении представляется весьма гетерогенной, а соответствующие рекомендации либо отсутствуют, либо «разбросаны по всей литературе». Поэтому существует потребность в анализе и сопоставлении данных об указанных инфекциях при различных ИВРЗ и методах лечения, которые можно было бы применить в ежедневной клинической практике в качестве единой точки отсчета.

В то же время констатируется, что рекомендации не могут быть унифицированы для всех инфекций из-за различий в районе проживания, типа ИВРЗ и связанного с ним риска, проводимой противоревматической терапии и других факторов, привносящих дополнительные сложности, в частности возраста и сопутствующих заболеваний. Как отмечают авторы, цель данной работы «состояла в том, чтобы сформулировать набор рекомендаций, принимая во внимание эти проблемы, чтобы информировать ревматологов и других медицинских работников для принятия решений при ведении больных ИВРЗ, чтобы гарантировать, что эти инфекции могут быть идентифицированы и адекватно пролечены».

В настоящей статье будут проанализированы основные положения указанного документа.

Комитетом экспертов EULAR были сформулированы 4 основополагающих принципа и 8 рекомендаций по различным аспектам скрининга и профилактики некоторых ХОИ при ИВРЗ.

Основополагающие принципы скрининга и профилактики хронических и оппортунистических инфекций у взрослых больных ИВРЗ

Риск ХОИ следует учитывать, периодически переоценивать и обсуждать со всеми пациентами с ИВРЗ до начала

лечения стандартными (с) БПВП, тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и/или глюкокортикоидами (ГК).

Важное значение имеет сотрудничество ревматологов и других специалистов, включая инфекционистов, гастроэнтерологов, гепатологов и пульмонологов.

При принятии решения о скрининге и профилактике ХОИ следует учитывать индивидуальные факторы риска и периодически их переоценивать.

Следует учитывать национальные руководства и рекомендации, а также другие факторы, касающиеся эндемических инфекционных заболеваний на уровне страны или региона.

Рекомендации по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых больных ИВРЗ

Скрининг на латентный туберкулез (ТБ) рекомендуется пациентам до начала лечения ГИБП или тБПВП. Скрининг также следует проводить у пациентов с повышенным риском латентного ТБ до начала терапии сБПВП, иммунодепрессантами и/или ГК (в зависимости от дозы и продолжительности).

Скрининг на латентный ТБ должен проводиться в соответствии с национальными и/или международными рекомендациями и обычно включать рентгенографию грудной клетки и анализ на высвобождение γ-интерферона, а не туберкулиновую кожную пробу, где это возможно.

Выбор и сроки терапии латентного ТБ должны определяться национальными и/или международными рекомендациями. Особое внимание следует уделить взаимодействию с препаратами, которые обычно используются для лечения ИВРЗ.

Все пациенты, которым планируется лечение с/тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и ГК (в зависимости от дозы и продолжительности), должны быть обследованы на предмет хронического вирусного гепатита В.

Скрининг на хронический вирусный гепатит С следует проводить до начала лечения с/тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и ГК (в зависимости от дозы и продолжительности). Скрининг рекомендуется пациентам с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АлТ) или с известными факторами риска.

Скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) рекомендуется перед назначением ГИБП, и его следует рассмотреть перед лечением с/тБПВП, иммунодепрессантами и ГК (в зависимости от дозы и продолжительности).

Все пациенты, начинающие лечение с/тБПВП, ГИБП, иммунодепрессантами и/или ГК (в зависимости от дозы и продолжительности), не имеющие иммунитета к вирусу ветряной оспы (VZV, varicella zoster virus), должны быть проинформированы о профилактике после контакта с VZV.

Профилактику пневмоцистной пневмонии (ППн) следует рассматривать у пациентов с ИВРЗ, применяющих высокие дозы ГК, особенно в сочетании с иммунодепрессантами и в зависимости от соотношения риска и пользы.

Комментарии

Основополагающие принципы

Необходимость учета, обсуждения с пациентами и периодической переоценки рисков ХОИ, по мнению авторов, является краеугольным камнем всех сформулированных

рекомендаций. Как само ИВРЗ, так и противоревматические препараты способны повышать вероятность развития ХОИ. В связи с этим необходимо ставить в известность пациентов в отношении наличия соответствующих рисков ХОИ и обсуждать с ними возможности сведения указанных рисков к минимуму. Совместное принятие решений в последние годы все чаще признается важным компонентом качественной медицинской помощи при ведении пациентов с ИВРЗ, которые должны быть проинформированы о том, на появление каких признаков, вероятно, связанных с ХОИ, требуется обращать внимание и при этом как можно быстрее обращаться к врачу. Учитывая возможные эскалацию или изменение схемы терапии и, соответственно, повышение вероятности поздней реактивации латентных инфекций, следует периодически пересматривать и повторно обсуждать соответствующие риски ХОИ.

Поскольку ревматологи несут основную долю ответственности за ведение пациентов с ИВРЗ, они должны работать в тесном сотрудничестве с другими специалистами при планировании лечения или профилактики ХОИ у пациентов, которым инициируется или проводится активная противоревматическая терапия, — фтизиатрами, гепатологами, гастроэнтерологами, инфекционистами и т. д. Это является важным компонентом междисциплинарного ведения пациентов, особенно актуальным в контексте данных рекомендаций.

Известно несколько факторов, повышающих восприимчивость макроорганизма к конкретным предотвращаемым ХОИ: в частности, возраст, сопутствующие заболевания (например, патология легких), сочетанная терапия другими препаратами и путешествия/проживание в эндемичных районах. Принимая во внимание индивидуальный подход, определенный в качестве ключевого принципа данных рекомендаций, а также возможность изменения вышеуказанных факторов и схемы терапии, рекомендуется периодически переоценивать наличие факторов риска ХОИ. В данном аспекте необходимо принимать во внимание историю болезни, включая предшествовавшие инфекции, образ жизни (например, частые путешествия), вредные привычки (например, курение), вакцинальный статус и предыдущую страну проживания.

Члены рабочей группы EULAR признают возможность существенных различий в подходах, применяемых в разных регионах и странах относительно эндемических инфекций. Эти различия могут быть обусловлены геоэпидемиологией определенных патогенов, а также факторами, связанными со стоимостью и/или доступностью обследования и лечения. Например, различия в распространенности ТБ и/или в резистентности *Mycobacterium tuberculosis* обуславливают вариативность лекарственных схем для профилактики реактивации латентного ТБ. С этих позиций, рабочая группа считает целесообразным при проведении скрининга и превентивных мероприятий принимать во внимание основные положения национальных/региональных рекомендаций.

Рекомендации

Туберкулез

Необходимость скрининга на латентный ТБ до начала терапии ГИБП или тБПВП зафиксирована практически во всех рекомендациях международных и национальных ассоциаций ревматологов. С другой стороны,

имеется ряд доказательств того, что риск реактивации латентного ТБ также повышен у пациентов с ИВРЗ, принимающих сБПВП и/или ГК [2–4]. На сегодняшний день минимальные доза и/или длительность лечения ГК, при превышении которых следует проводить скрининг на латентный ТБ, не известны. В ряде руководств предполагается проведение скрининга у больных, получающих ГК в дозе >15 мг/сут. в пересчете на преднизолон более 4 нед. [3, 5, 6]. Кроме того, следует рассмотреть возможность скрининга до начала приема ГК у пациентов, которые имеют сопутствующие факторы риска, в частности злоупотребление алкоголем, курение, проживание с людьми, больными ТБ, проживание в эндемичных регионах и другие. Несмотря на предположение о том, что циклофосфамид может быть связан с развитием ТБ при некоторых ИВРЗ [7, 8], конкретные доказательства, касающиеся воздействия иммунодепрессантов, отсутствуют.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* интерферона- γ (IGRA, interferon-gamma release assay), более информативны, нежели проба Манту, для диагностики латентного ТБ и в меньшей степени зависят от лечения ГК, ГИБП или иммунодепрессантами [9–11]. В то же время Московским городским научно-практическим центром борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы совместно с ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено исследование по формированию групп высокого риска развития ТБ-больных, принимающих ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), в которое включено более 800 человек. Соответствие результатов внутрикожной пробы с Диаскин-тестом® и тестом QuantiFERON®-TB Gold оказалось хорошим ($\kappa = 0,62$), а взаимосвязь — статистически значимой по точному критерию Фишера ($p = 0,037$). Выбор между пробой с Диаскин-тестом® или QuantiFERON®-TB Gold должен проводиться с учетом их доступности и наличия противопоказаний [12].

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств полезности рентгенографии органов грудной клетки, рабочая группа сочла уместным включить ее в процедуры скрининга на ТБ, принимая во внимание следующие пункты: а) отрицательный результат IGRA или внутрикожных проб не позволяет полностью исключить латентный ТБ [13]; б) существует возможность конверсии (от отрицательной к положительной) проб после лечения ГИБП [14, 15]. Также отмечается, что нет надежных данных, позволяющих определить оптимальную частоту повторного скрининга и необходимость последнего у пациентов, меняющих ГИБП или тБПВП. В Российской Федерации в связи с достаточно высокой вероятностью контакта больных, получающих ГИБП, с источниками ТБ-инфекции невозможно ограничиться, по примеру большинства стран Европы, только скринингом перед назначением ГИБП. На фоне лечения ГИБП больные должны регулярно (не реже 1 раза в 6 мес.) проходить обследования для исключения развития активного ТБ и оценки динамики состояния латентной ТБ-инфекции. При этом наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 мес. после завершения терапии ГИБП [12].

В соответствии с российскими рекомендациями, для превентивного противотуберкулезного лечения больных, получающих ГИБП или тБПВП в качестве монотерапии, допустимо использование только изониазида. В качестве двухкомпонентных схем возможно применение

следующих комбинаций: изониазид + этамбутол, изониазид + пиразинамид, изониазид + рифампицин. Сочетание рифампицина с пиразинамидом нежелательно из-за более высокого риска гепатотоксичности [16]. Также следует учитывать взаимодействие между препаратами, используемыми для лечения ИВРЗ и латентного ТБ. В частности, мониторинг функциональных проб печени необходим у пациентов, получающих одновременно изониазид и такие препараты, как метотрексат и лефлуномид [17, 18]. Кроме того, совместное применение с рифампицином может повлиять на фармакокинетику тБПВП и ГК [19, 20]. Длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять по меньшей мере 12 нед.

Гепатит В

Риск реактивации инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV, hepatitis B virus) и определяемой как появление или увеличение концентрации ДНК HBV или конверсия из отрицательной в положительную по HBs-антигену (HBsAg) форму [21], зависит от исходного HBV-статуса, который должен быть определен до начала лечения ИВРЗ. Основные этапы маршрутизации пациентов в зависимости от данных обследования представлены на рисунке 1.

Стандартный скрининг HBV-статуса включает определение HBsAg, антител к HBc (анти-HBc) и к HBs (анти-HBs) антигенам. Всех носителей HBV (HBsAg+), включая тех, кто не принимает ГИБП, рекомендуется направить к гепатологу для рассмотрения вопроса о противовирусной профилактике. Точная доза и продолжительность приема ГК, увеличивающие риск реактивации HBV, не установлены. Пациенты, получающие ГК в дозе не менее 10 мг в пересчете на преднизолон в течение ≥4 недель, рассматриваются Американской гастроэнтерологической ассоциацией как группа высокого риска реактивации HBV [22], что также подтверждается мнением экспертов [23, 24].

У больных с разрешившимся гепатитом В (HBsAg–, анти-HBc+) риск реактивации инфекции ниже [25–27]. Для них рекомендуется регулярный (каждые 3–6 мес.) мониторинг уровня трансаминаз и вирусной нагрузки. Направление к гепатологу также рекомендуется для всех пациентов, но обязательно при выявлении ДНК ВГВ. Особое внимание следует уделять пациентам с высоким риском реактивации HBV, в основном получавшим ритуксимаб (РТМ). Этим больных предлагается направлять к гепатологу для рассмотрения вопроса о профилактическом лечении независимо от уровня ДНК HBV [28, 29]. Превентивную

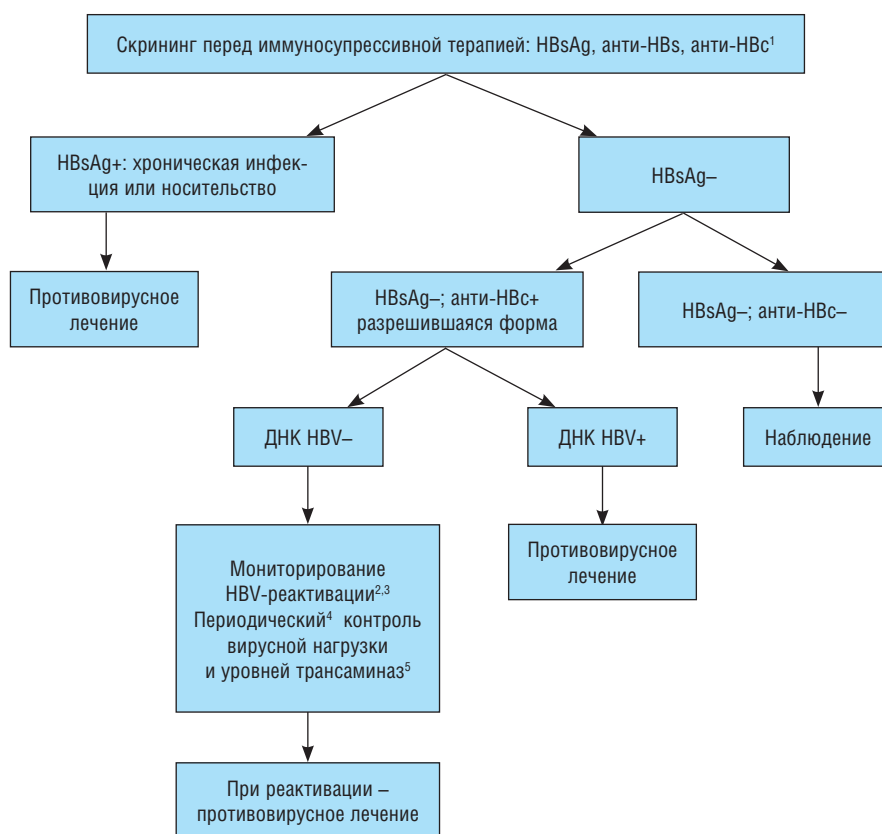


Рис. 1. Алгоритм действий в зависимости от результатов обследования на HBV [1, в модификации]: HBsAg – поверхностный («австралийский») антиген, анти-HBs – антитела к поверхностному антигену; анти-HBc – антитела к ядерному антигену; HBV – вирус гепатита В (hepatitis B virus).

¹Положительный результат на анти-HBs при отсутствии HBsAg или анти-HBc соответствует предшествующей вакцинации. Если все три маркера являются отрицательными, это означает отсутствие предыдущего контакта с HBV.

²Рассмотреть возможность направления на противовирусную профилактику перед началом лечения ритуксимабом, а также при низком титре анти-HBs. Риск оценивается индивидуально.

³Под HBV-реактивацией понимают рост или появление HBV-ДНК или переход от HBsAg-негативного к HBsAg-положительному варианту.

⁴Во многих национальных руководствах упоминается схема 1 раз в 3–6 мес. Также учитываются факторы риска и стоимость исследований.

⁵Также рекомендуется периодический осмотр гепатолога.

противовирусную терапию, особенно при высокой исходной вирусной нагрузке, желательно начинать за 1–2 нед. до инициации иммуносупрессивного лечения [30]. Если отсрочка начала лечения иммуносупрессорами не представляется возможной, противовирусные препараты должны быть назначены как можно скорее. Во время терапии необходим регулярный мониторинг уровня вирусемии и активности трансаминаз каждые 4–12 нед. У больных с латентной HBV-инфекцией при лечении РТМ рекомендуется мониторинг анти-HBs, т. е. снижение их концентрации или исчезновение является первым предвестником появления HBsAg и реактивации HBV [31, 32]. Исходя из имеющихся в литературе данных о сроках прекращения профилактики предлагается продолжить профилактическое лечение в течение как минимум 6–12 мес. после окончания противоревматической терапии (при лечении РТМ — вплоть до 18 мес.) [33, 34].

Tenatum C

В работах, включавших пациентов с ревматоидным артритом (РА) и псориатическим артритом, которые получали различные противоревматические препараты (преимущественно ГИБП), было показано, что реактивация вируса гепатита С (HCV, hepatitis C virus) действительно возможна, но у небольшого числа больных [35, 36]. Однако большинство этих исследований были опубликованы до того, как стали широкодоступными новые, более эффективные средства против HCV, в частности противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Учитывая общественную значимость проблемы, комитет экспертов EULAR предлагает рассмотреть возможность скрининга, включающего исследование на наличие HCV-антител, а при их обнаружении — определение вирусной нагрузки (РНК HCV), у всех больных ИВРЗ перед началом лечения. С учетом экономической эффективности и географических различий первоочередное обследование на HCV-инфекцию рекомендуется пациентам с сопутствующими факторами риска (например, употребление наркотиков внутривенно) или при повышении лабораторных показателей функции печени, главным образом, АлТ. При выявлении вирусной нагрузки (РНК HCV) больные должны быть направлены к гепатологу или инфекционисту для проведения противовирусного лечения.

В дополнение к вышеизложенному авторы настоящей статьи считают целесообразным привести основные положения консенсусных рекомендаций итальянских экспертов относительно тактики ведения больных РА с HCV-инфекцией, имеющие существенное практическое значение [37].

- Согласно международным рекомендациям по лечению HCV-ассоциированных заболеваний печени, эрадикация HCV должна быть рассмотрена у всех инфицированных пациентов с РА. По возможности у пациентов с РА следует предпринять попытку эрадикации HCV до начала лечения БПВП и ГИБП. Лечение ПППД не рассматривается как несовместимое с терапией ГИБП, однако данные по безопасности одновременного применения этих препаратов в настоящее время отсутствуют.

- Гидроксихлорохин (у больных с циррозом печени классов А и В по Чайлду — Пью) и сульфасалазин (класс А) рассматриваются как безопасные. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при наличии признаков цирроза печени всех классов. Показана анти-HCV-активность циклоспорина А. Ингибиторы ФНО-α (в частности этанерцепт) обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо

переносятся больными с HCV-инфекцией. Для РТМ профиль безопасности хороший при криоглобулинемии (возможен рост вирусной нагрузки); препарат противопоказан при циррозе печени классов В и С.

- Длительная терапия ГК в малых дозах (<10 мг/сут. в пересчете на преднизолон) может негативно повлиять на эволюцию хронической HCV-инфекции.

- Данные об отдаленной безопасности ГИБП не являются окончательными. Поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки для всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

Вирус иммунодефицита человека

Констатируя отсутствие надежных данных о безопасности применения БПВП/ГИБП, иммунодепрессантов или ГК у пациентов с с/тВИЧ, группа экспертов EULAR поддержала необходимость проведения скрининга на данную инфекцию до начала лечения ГИБП. Учитывая общественную значимость проблемы, скрининг на ВИЧ можно проводить до начала использования других противоревматических средств, как это предлагается в рекомендациях для конкретных ИВРЗ или в инструкциях по применению отдельных препаратов.

В то же время накапливаемый опыт свидетельствует о том, что лечение ИВРЗ у ВИЧ-положительных больных может проводиться так же, как и у неинфицированных лиц, при соблюдении следующих условий: продолжение антиретровирусной терапии; низкая вирусная нагрузка (<60 000 копий/мл); достаточное количество CD4+ Т-клеток (>200/мл³) [38].

Herpes zoster

Признавая, что на статус иммунитета к VZV могут влиять различные факторы, в том числе национальные нормативные акты, доступ к тестированию, а также предшествующая вакцинация или инфекция в анамнезе, эксперты EULAR сочли нецелесообразным формулировать конкретные рекомендации по этому вопросу. Однако рабочая группа отстаивает важность установления статуса иммунитета к VZV на основе подробного анализа медицинского анамнеза. Опираясь на опубликованные ранее мнения [39, 40], рабочая группа согласилась с тем, что лица, идентифицированные как не имеющие VZV-иммунитета или имеющие сомнительные данные в этом отношении, должны быть заранее проинформированы о целесообразности профилактики и превентивных мер после контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем, в соответствии с локальными рекомендациями. Подчеркивается, что в литературе отсутствуют данные об уровнях иммуносупрессии или иммуномодуляции (типе лечения), на которые следует ориентироваться, оценивая пользу постконтактной профилактики.

Вследствие недостатка данных в настоящее время рутинная профилактика реактивации VZV-инфекции с помощью противовирусных препаратов не рекомендуется. Однако, по мнению британских экспертов, превентивная тактика для больных ИВРЗ должна строиться, исходя из групп риска, выделяемых на основании проводимой противоревматической терапии:

- группа низкого риска — гидроксихлорохин, сульфасалазин, а также преднизолон, метотрексат или азатиоприн в низких дозах;

- группа среднего риска — любое из следующего за последние 3 мес.: преднизолон >40 мг/сут. в течение >1 нед., или >20 мг/сут. в течение >2 нед., или метотрексат >25 мг/нед., или азатиоприн >3 мг/кг/сут., или меркаптопурин 1,5 мг/кг/сут.;

- группа высокого риска — любое из следующего за последние 6 мес.: циклофосфамид, ГИБП, циклоспорин, лефлуномид¹.

Отмечается, что никаких дальнейших действий не требуется после контакта с VZV больного ИВРЗ, получающего терапию низкого риска; тем не менее, целесообразно рассмотреть вопрос о профилактике ацикловиrom после обсуждения с лечащим врачом. Если пациенты из группы среднего риска имеют серологические признаки противогерпетического иммунитета, то после контакта с VZV дальнейших экстренных действий не требуется. Если таких данных нет, то следует определить серологический VZV-статус и в случае негативных результатов обсудить введение противогерпетического иммуноглобулина. Если пациент получает терапию высокого риска и имеет отрицательный серологический статус, также рекомендуется применение иммуноглобулина [39].

Пневмоцистная пневмония

Профилактика ППн в основном изучалась у пациентов с ИВРЗ, получавших ГК. Хотя минимальная доза и продолжительность лечения ГК не определены, данные свидетельствуют о том, что профилактика показана при дозах >15–30 мг/сут. в пересчете на преднизолон в течение >2–4 нед. [41, 42]. Поскольку большинство исследований не фокусировались на конкретном ИВРЗ, эксперты EULAR считают невозможным дать рекомендации по профилактике ППн при отдельных заболеваниях, хотя риск заражения этой инфекцией может существенно различаться [43]. Данные, касающиеся конкретного вклада других противоревматических препаратов в развитие ППн, ограничены. С другой стороны, показано, что совместное применение иммунодепрессантов с ГК увеличивает риск ППн [44, 45]. В качестве факторов риска ППн также рассматриваются персистирующая лимфопения, пожилой возраст и заболевания легких в анамнезе [46, 47].

В то же время следует отметить, что, по мнению ряда авторов, не вызывает сомнений необходимость профилактики ППн у больных гранулематозом с полиангиитом на протяжении индукционной терапии циклофосфаном или ритуксимабом [48, 49]. В рекомендациях, подготовленных экспертами группы ISMIR (Italian group for the Study and Management of Infections in patients with Rheumatic diseases), отмечается, что профилактика ППн показана всем больным РА с количеством CD4+ клеток <200/мкл или с числом лимфоцитов <500/мкл с обязательным тщательным мониторингом нежелательных явлений (НЯ). Кроме того, больные РА, имеющие 3 и более факторов риска (возраст старше 65 лет; число лимфоцитов >500/мкл, но <1500/мкл; лечение иммунодепрессантами и/или ГК >3 мес.; применение ГИБП в анамнезе; сопутствующие заболевания легких; снижение содержания сывороточного альбумина или IgG), заслуживают особого внимания и рассматриваются в качестве кандидатов для первичной профилактики ППн в индивидуальном порядке [50].

¹ Сюда же, по всей вероятности, следует отнести ингибиторы янус-киназ (прим. авт.)

Наиболее часто используемой схемой профилактики ППн является прием триметоприм/сульфаметоксазола (ТМП-СМК) 480 мг/сут. или 960 мг три раза в неделю [51, 52]. Имеются публикации, свидетельствующие о том, что уменьшенные дозы (например, 240 мг ежедневно) также могут быть эффективными и связаны с меньшим количеством НЯ. НЯ, связанные с ТМП-СМК (например, тошнота, головная боль, сыпь), возникают примерно у 20% пациентов. Высказывались опасения по поводу более высокой частоты НЯ у лиц, получавших метотрексат (особенно в связи с комбинацией ТМП-СМК и метотрексата и риском цитопении) или у пациентов с системной красной волчанкой [43, 53].

Альтернативными профилактическими препаратами являются атоваквон, дапсон или пентамидин. Несмотря на определенные разногласия [54], они, по-видимому, имеют одинаковую эффективность с ТМП-СМК [55, 56], однако их применение ограничено такими факторами, как стоимость или потребность в госпитализации [57].

Заключение

Рабочей группой EULAR впервые представлен перечень рекомендаций по скринингу и профилактике ХОИ при ИВРЗ, сформированный на основе систематического обзора, выполненного группой экспертов в области ревматологии, пульмонологии и инфекционных заболеваний [58]. В то же время эти рекомендации следует рассматривать через призму национальных руководств, учитывающих региональные факторы риска, особенности течения, диагностики, терапии и профилактики ХОИ. При этом абсолютно оправданным представляется периодический пересмотр скрининговых и превентивных процедур по мере накопления новых научных данных. Несмотря на важность мультидисциплинарного подхода и необходимость тесного сотрудничества с врачами других специальностей, рабочая группа EULAR подчеркивает центральную роль ревматолога в ведении пациентов с ХОИ, возникающими на фоне ИВРЗ и связанными с проводимой противоревматической терапией. Предполагается, что эти рекомендации будут полезным подспорьем в принятии решений для специалистов, проживающих во многих странах и работающих в различных системах здравоохранения. Вместе с тем проблема ХОИ при ИВРЗ содержит большое количество悬而未决的问题, часть которых отражена в программе дальнейших исследований (см. Приложение).

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

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. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov 3;ard-2022-223335. doi: 10.1136/ard-2022-223335
2. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1133-1138. doi: 10.1136/annrheum-dis-2015-207319
3. Long W, Cai F, Wang X, Zheng N, Wu R. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(2):80-86. doi: 10.1080/23744235.2019.1682187
4. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, Campitelli MA, Kwong JC, Paterson JM, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*. 2015;70(7):677-682. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206470
5. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):19-26. doi: 10.1002/art.21705
6. Prevention CfDCA, National Center for HIV/AIDS VH, STD, and TB Prevention, Elimination DoT. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health 2020. Publication N 22-0468. URL: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltni/default.htm> (Accessed: 30th November 2022).
7. Xiao X, Da G, Xie X, Liu X, Zhang L, Zhou B, et al. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus – A 37-year longitudinal survey-based study. *J Intern Med*. 2021;290(1):101-115. doi: 10.1111/joim.13218
8. Balbi GGM, Machado-Ribeiro F, Marques CDL, Signorelli F, Levy RA. The interplay between tuberculosis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):395-402. doi: 10.1097/BOR.0000000000000493
9. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ release assays in rheumatic patients: A systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):417-425. doi: 10.1007/s10067-014-2817-6
10. Sargin G, Şentürk T, Ceylan E, Telli M, Çildağ S, Doğan H. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. *Tuberk Toraks*. 2018;66(2):136-143. doi: 10.5578/tt.66444
11. Jiang B, Ding H, Zhou L, Chen X, Chen S, Bao C. Evaluation of interferon-gamma release assay (T-SPOT.TBTM) for diagnosis of tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(1):38-42. doi: 10.1111/1756-185X.12772
12. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: методические рекомендации № 133. М.:2018. [Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients receiving immunosuppressive genetically engineered biological drugs: Methodological recommendations No. 133. Moscow;2018 (In Russ.)].
13. Kang J, Jeong DH, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Hong S, et al. The usefulness of routine chest radiograph examinations in patients treated with TNF inhibitors for inflammatory arthritis in South Korea. *Respir Med*. 2018;143:109-115. doi: 10.1016/j.rmed.2018.09.005
14. Cerda OL, de Los Angeles Correa M, Granel A, Marcos AI, Giraldo C, Rillo O, et al. Tuberculin test conversion in patients with chronic inflammatory arthritis receiving biological therapy. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(1):19-22. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.18096
15. Goel N, Torralba K, Downey C, Salto L. Screening for acquired latent tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumor necrosis factor inhibition therapy in Southern California. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2291-2297. doi: 10.1007/s10067-020-04991-y
16. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
17. Bourré-Tessier J, Arino-Torregrosa M, Choquette D. Increased incidence of liver enzymes abnormalities in patients treated with isoniazid in combination with disease modifying and/or biologic agents. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1049-1053. doi: 10.1007/s10067-014-2528-z
18. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1241-1242. doi: 10.1136/ard.2002.004598
19. Nam SH, Oh JS, Hong S, Shim TS, Lee CK, Yoo B, et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):475-479. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.04.010
20. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6369):923-925. doi: 10.1136/bmj.286.6369.923
21. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of hepatitis B virus: A review of clinical guidelines. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(4):162-167. doi: 10.1002/cld.883
22. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-219. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039
23. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: Risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20912646. doi: 10.1177/1759720X20912646
24. Sasadeusz J, Grigg A, Hughes PD, Lee Lim S, Lucas M, McColl G, et al. Screening and prophylaxis to prevent hepatitis B reactivation: Other populations and newer agents. *Clin Liver Dis*. 2019;23(3):521-534. doi: 10.1016/j.cld.2019.04.012
25. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, et al. Risk stratification and clinical course of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients with resolved infection: Final report of a multicenter prospective observational study at Japanese Red Cross Hospital. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):255. doi: 10.1186/s13075-019-2053-1
26. Schwaneck EC, Krone M, Kreissl-Kemmer S, Weißbrich B, Weiss J, Tony HP, et al. Management of anti-HBc-positive patients with rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs – A single-center analysis of 2054 patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37(11):2963-2970. doi: 10.1007/s10067-018-4295-8
27. Chen MH, Chen MH, Chou CT, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Low but long-lasting risk of reversal of seroconversion in patients with rheumatoid arthritis receiving immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2573-2581.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.039
28. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):357-375. doi: 10.1111/1756-185X.13513
29. Mok CC. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(6):767-780. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.008
30. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(4):209-219. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216
31. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Chen YH, Hsieh TY, Yang SS, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab

- treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):1145-1151. doi: 10.1111/1756-185X.13582
32. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsuhashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(4):574-582. doi: 10.1111/1756-185X.13401
 33. Рекомендации EASL 2017 года по лечению гепатита В на русском языке. 2017. [Recommendations for the treatment of hepatitis B in Russian. 2017 (In Russ)]. URL: <https://hcv-forum.ru/viewtopic.php?t=937%20p4876> (Accessed: 30th November 2022).
 34. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800
 35. Costa L, Caso F, Atteno M, Giannitti C, Spadaro A, Ramonda R, et al. Long-term safety of anti-TNF- α in PsA patients with concomitant HCV infection: A retrospective observational multicenter study on 15 patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(2):273-276. doi: 10.1007/s10067-013-2378-0
 36. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1700-1711. doi: 10.1093/rheumatology/ker190
 37. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, Vacchi C, Manfredi A, Quartuccio L, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):895-902. doi: 10.1080/14397595.2018.1558918
 38. Гриднева ГИ, Белов БС. Актуальные вопросы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2021;15(6):7-12. [Gridneva GI, Belov BS. Current issues in the management of patients with HIV infection and rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):7-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-7-12
 39. Cates M, Donati M, Gillet S, Ustianowski A, Galloway J. Managing varicella zoster virus contact and infection in patients on anti-rheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(4):596-605. doi: 10.1093/rheumatology/keu189
 40. Winthrop KL, Tanaka Y, Lee EB, Wollenhaupt J, Al Enizi A, Azevedo VF, et al. Prevention and management of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):162-172. doi: 10.55563/clinexprheumatol/cpu6r9
 41. Honda N, Tagashira Y, Kawai S, Kobayashi T, Yamamoto M, Shimada K, et al. Reduction of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and bloodstream infections by trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(5):365-371. doi: 10.1080/03009742.2020.1850854
 42. Park JW, Curtis JR, Kim MJ, Lee H, Song YW, Lee EB. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids-clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):207. doi: 10.1186/s13075-019-1996-6
 43. Wolfe RM, Peacock JE Jr. Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: Which patients are at risk and how can PCP be prevented? *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):35. doi: 10.1007/s11926-017-0664-6
 44. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):644-649. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211796
 45. Vela Casasempere P, Ruiz Torregrosa P, García Sevilla R. *Pneumocystis jirovecii* in immunocompromised patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(5):290-296. doi: 10.1016/j.reuma.2020.02.006
 46. Hsu HC, Chang YS, Hou TY, Chen LF, Hu LF, Lin TM, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: A nationwide population-based study. *Clin Rheumatol*. 2021;40(9):3755-3763. doi: 10.1007/s10067-021-05660-4
 47. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients: Risks and prophylaxis recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9(Suppl 1):29-40. doi: 10.4137/CCRP.M.S23286
 48. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1256-1257. doi: 10.1093/rheumatology/ken234
 49. King C, Harper L, Little M. The complications of vasculitis and its treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):125-136. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.009
 50. Galli M, Antinori S, Atzeni F, Meroni L, Riva A, Scirè C, et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):1018-1028.
 51. Harada T, Kato R, Sueda Y, Funaki Y, Takata M, Okazaki R, et al. The efficacy and safety of reduced-dose sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):629-635. doi: 10.1080/14397595.2020.1812834
 52. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):7. doi: 10.1186/s13075-016-1206-8
 53. Suyama Y, Okada M. Can we prescribe TMP/SMX prophylaxis without any concerns equally for all patients with rheumatic disease? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):17. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213027
 54. Sonomoto K, Tanaka H, Nguyen TM, Yoshinari H, Nakano K, Nakayamada S, et al. Prophylaxis against pneumocystis pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with b/tsDMARDs: Insights from 3787 cases in the FIRST registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1831-1840. doi: 10.1093/rheumatology/keab647
 55. Jinno S, Akashi K, Onishi A, Nose Y, Yamashita M, Saegusa J. Comparative effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole versus atovaquone for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases receiving prolonged high-dose glucocorticoids. *Rheumatol Int*. 2022;42(8):1403-1409. doi: 10.1007/s00296-021-04945-w
 56. Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H, et al. Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *J Infect Chemother*. 2019;25(5):351-354. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.005
 57. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for *P. jirovecii* pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-688. doi: 10.3899/jrheum.091426
 58. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, Schoones J, Courvoisier D, Galloway J, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2022;8(2):e002726. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002726

Приложение

Программа дальнейших исследований по проблеме ХОИ при ИВРЗ

Общие вопросы

- Различается ли риск ХОИ при применении различных классов противоревматических препаратов?
- При какой дозе и продолжительности приема ГК начинает возрастать риск ХОИ по сравнению с пациентами, не получающими ГК? Имеются ли различия в зависимости от патогена?
- Как часто больные ИВРЗ, получающие противоревматическую терапию, должны проходить повторный скрининг на наличие ХОИ?
- Является ли экономически эффективным скрининг и профилактика ХОИ у больных ИВРЗ, получающих противоревматическую терапию?

Туберкулез

- Должны ли пациенты, начинающие лечение иммунодепрессантами (например, циклофосфамидом), проходить рутинный скрининг на латентный ТБ?
- Следует ли проводить скрининг нетуберкулезных микобактерий у пациентов, начинающих противоревматическую терапию? Каков наиболее эффективный способ скрининга для этих инфекций?
- Как часто следует проходить повторный скрининг пациентам, которые уже прошли тестирование на ТБ? В связи с этим есть ли необходимость в повторном скрининге пациентов, которые переходят на ГИБП или тБПВП?

Гепатит

- Когда следует начинать противовирусное лечение гепатита у больных ИВРЗ, у которых в дебюте противоревматического лечения обнаружен риск реактивации гепатита?
- Как долго следует продолжать противовирусную профилактику гепатита у пациентов с риском реактивации гепатита после прекращения противоревматического лечения?
- Должны ли пациенты с хроническим или разрешившимся гепатитом В также проходить скрининг на гепатит D?

Другие вирусы

- Безопасно ли лечить больных, живущих с ВИЧ, противоревматическими препаратами?
- Когда следует рассматривать противовирусную профилактику у больных ИВРЗ, имеющих рецидивирующие инфекции опоясывающего герпеса?
- Полезна ли постконтактная профилактика для пациентов, не имеющих иммунитета к VZV, но контактировавших с VZV?
- Следует ли пациентам с ИВРЗ, начинающим противоревматическую терапию, проходить скрининг на цитомегаловирус?

Пневмоцистная пневмония

- Различается ли риск ППн в зависимости от основного ИВРЗ (например, гигантоклеточный артериит, ANCA-ассоциированный васкулит и т. д.)?
- Каков дополнительный риск ППн у пациентов, получающих комбинированное лечение ГК и иммунодепрессантами, по сравнению с теми, кто получает ГК в монотерапии?
- Какая самая безопасная и эффективная схема профилактики ППн?
- Как долго пациенты с риском ППн должны получать профилактику?

Другие патогены

- Снижает ли отказ от определенных продуктов (например, от непастеризованного сыра) риск оппортунистических и тяжелых инфекций у пациентов с ИВРЗ, получающих противоревматическое лечение?
- Должны ли пациенты с ИВРЗ, начинающие противоревматическую терапию и проживающие в эндемичных районах, проходить скрининг на *Leishmania*, *Histoplasma* или *Coccidioides*?
- Должны ли пациенты с ИВРЗ, начинающие противоревматическую терапию, проходить скрининг на грибковые инфекции?

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

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

Аронова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

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

Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2

²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

А.А. Акимова¹, Н.Е. Банщикова¹, А.Э. Сизиков², А.А. Муллагалиев¹, Е.А. Летягина¹, Н.А. Ильина², Ю.Д. Курочкина¹, Ю.Б. Убшаева¹, В.О. Омельченко¹, О.А. Чумасова², Н.С. Шкаруба², М.А. Королев¹

Актуальность. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, coronavirus disease 2019) значительно изменила представления о профиле безопасности терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Это в первую очередь связано с негативным влиянием некоторых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на течение и исходы новой коронавирусной инфекции. В ряде исследований показано, что анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (РТМ) была ассоциирована со статистически значимым увеличением риска тяжелого течения COVID-19 и ростом летальности. Данные реальной клинической практики продиктовали необходимость введения ряда ограничений для использования некоторых классов ГИБП и поиска альтернативных программ терапии для сохранения контроля над активностью заболевания.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата олокизумаб (Артлегиа®; раствор для подкожного введения, 160 мг/мл — 0,4 мл; производство АО «Р-Фарм», Россия) для лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА) в условиях реальной клинической практики после переключения с ритуксимаба в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включено 14 больных с подтвержденным диагнозом РА, получивших не менее одного курса терапии РТМ в дозе 1000–500 мг дважды с интервалом в 2 недели не менее 6 месяцев назад. По мере роста активности РА пациенты переключались на олокизумаб на фоне продолжения терапии синтетическим БПВП. На 0-й, 4-й, 8-й, 12-й неделях после переключения была проведена оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале, числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, уровня острофазовых маркеров воспаления, индексов активности заболевания DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка), CDAI (Clinical Disease Activity Index), индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также профиля безопасности терапии.

Результаты. Через 8 и 12 недель на фоне введения олокизумаба отмечено статистически значимое снижение ЧБС (в обоих случаях медиана уменьшилась с 10 до 4; $p < 0,05$), а через 4, 8 и 12 недель — статистически значимое снижение ЧПС ($p < 0,05$). Анализ динамики лабораторных маркеров воспаления продемонстрировал снижение уровня СРБ и СОЭ через 4, 8 и 12 недель терапии. Медиана СРБ уменьшилась с 21 до 1 мг/л, 1 мг/л и 0 мг/л соответственно ($p < 0,05$); медиана СОЭ — с 31 до 7 мм/ч, 4 мм/ч и 5 мм/ч соответственно ($p < 0,05$). Вне зависимости от исходных значений уровень СРБ уже к 4-й неделе достигал нормальных показателей. Все индексы активности РА продемонстрировали положительную динамику начиная с 4-й недели в каждом оценочном периоде по сравнению с исходными результатами. Медиана DAS28-COЭ после 4, 8 и 12 недель уменьшилась с 5,52 до 3,59, 3,33 и 3,22 соответственно ($p < 0,05$); медиана DAS28-СРБ — с 5,39 до 3,71, 3,35 и 3,45 соответственно ($p < 0,05$); медиана CDAI — с 28,5 до 18,0, 16,5 и 16,0 соответственно ($p < 0,05$). У всех пациентов было зафиксировано уменьшение боли к 8-й неделе наблюдения. Через 12 недель отмечалось улучшение функционального статуса пациентов; медиана индекса HAQ уменьшилась с 1,62 до 1,31 ($p < 0,05$).

Заключение. Исследование продемонстрировало, что немедицинское переключение с РТМ на олокизумаб оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, COVID-19, олокизумаб, ритуксимаб

Для цитирования: Акимова АА, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллагалиев АА, Летягина ЕА, Ильина НА, Курочкина ЮД, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, Чумасова ОА, Шкаруба НС, Королев МА. Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):25–33.

Контакты: Акимова
 Анна Александровна,
 anya-zemtsova@mail.ru
Contacts: Anna Akimova,
 anya-zemtsova@mail.ru

Поступила 28.07.2020
Принята 12.01.2023

RESULTS OF A 12-WEEK OPEN-LABEL, NON-INTERVENTIONAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF OLOKIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER SWITCHING FROM ANTI-B-CELL THERAPY DURING THE SARS-COV-2 PANDEMIC

Anna A. Akimova¹, Nadezhda E. Bانشchikova¹, Alexey E. Sizikov², Arsen A. Mullagaliev¹,
 Elena A. Letyagina¹, Nadezhda A. Ilina², Yuliya D. Kurochkina¹, Yuliya B. Ubshaeva¹, Vitaly O. Omelchenko¹,
 Oksana A. Chumasova², Nadezhda S. Shkaruba¹, Maxim A. Korolev¹

The COVID-19 pandemic has significantly changed the understanding of the safety profile of therapies for immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs). This is primarily due to the negative impact of a number of basic anti-inflammatory drugs (DMARDs) and biological DMARDs on the course and outcomes of a new coronavirus infection. A number of studies have shown that anti-B-cell therapy (rituximab) gave a statistically significant increase in the risk of severe COVID-19 and an increase in mortality. At the same time, the analysis of real clinical practice data dictated the need to establish a number of restrictions on the use of certain classes of biological DMARDs and to search for alternative therapy programs to maintain control over disease activity.

Purpose of the study – to evaluate the efficacy and safety of the drug Artlegia® (olokizumab), solution for subcutaneous injection, 160 mg/ml – 0.4 ml, manufactured by R-Pharm JSC, Russia) for the treatment of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice after switching with rituximab during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. The study included 14 patients with a confirmed diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), who were previously on rituximab therapy at a dose of 1000–500 mg twice with an interval of 2 weeks, who received at least one course of therapy with this drug. As RA worsened, patients were switched to olokizumab against the background of standard DMARDs. At 4, 8, 12 weeks after the switch, the severity of pain was assessed on the VAS scale, the number of painful and swollen joints (TJC28 and TSC28), the level of acute phase markers of inflammation, the DAS28 disease activity index calculated using ESR and CRP, and the CDAI (clinical activity index), functional state index HAQ, as well as assessment of the safety profile of therapy.

Results. Data analysis was performed using median values (Me) were used for data analysis. A significant decrease of TJC28 was after the injection of olokizumab (Artlegia®) in 8 and 12 weeks (Me baseline = 10; Me 8 weeks = 4; Me 12 weeks = 4; $p < 0.05$) and a decrease of TSC28 in 4, 8 and 12 weeks (Me baseline = 9; Me 4 weeks = 3.5; Me 8 weeks = 2.5; Me 12 weeks = 2.0; $p < 0.05$). Laboratory markers of inflammation showed a decrease in CRP and ESR levels after 4 weeks of treatment (CRP: Me baseline = 21, Me 4 weeks = 1 ($p < 0.05$); ESR: Me baseline = 31, Me 4 weeks = 7 ($p < 0.05$)). Positive dynamics persisted at 8 and 12 weeks (CRP: Me 8 weeks = 1, Me 12 weeks = 0; ESR: Me 8 weeks = 4, Me 12 weeks = 5). The level of CRP by the fourth week 4 became within the normal range, regardless of the initial values. All activity indices improved from the fourth week in each evaluation period compared to baseline: DAS28-ESR: Me baseline = 5.52, Me 4 weeks = 3.59, Me 8 weeks = 3.33, Me 12 weeks = 3.22 ($p < 0.05$); DAS28-CRP: Me baseline = 5.39, Me 4 weeks = 3.71, Me 8 weeks = 3.35, Me 12 weeks = 3.45 ($p < 0.05$); CDAI: Me baseline = 28.5, Me 4 weeks = 18.0, Me 8 weeks = 16.5, Me 12 weeks = 16.0 ($p < 0.05$). All patients showed a reduction in pain (VAS scale) by week 8. The functional status of patients, according to the HAQ index, showed a significant decrease only by the 12th week of the study: Me baseline = 1.62, Me 12 weeks = 1.31 ($p < 0.05$).

Conclusion. The study found that switching from rituximab to olokizumab was effective and safe during the COVID-19 pandemic.

Key words: rheumatoid arthritis, COVID-19, olokizumab, rituximab

For citation: Akimova AA, Bانشchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Ilina NA, Kurochkina YuD, Ubshaeva YuB, Omelchenko VO, Chumasova OA, Shkaruba NS, Korolev MA. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):25–33 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-25-33

Введение

Пандемия COVID-19 значительным образом изменила представления специалистов о профиле безопасности терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Российскими и зарубежными авторами активно изучаются особенности течения и терапии ИВРЗ в условиях пандемии, а также анализируются факторы, обуславливающие более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [1].

По данным ряда исследователей, пациенты с ИВРЗ имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19, а также почти в 1,5 раза повышенный риск смертности [2, 3].

Среди возможных причин тяжелого течения новой коронавирусной инфекции обсуждаются активность ИВРЗ, длительность заболевания, возраст пациентов и ятрогенные факторы.

Так К.М. Silva и соавт. [4] показали, что пациенты с ИВРЗ при госпитализации по поводу COVID-19 чаще нуждались в искусственной вентиляции легких. Согласно данным COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA), из 600 случаев новой коронавирусной инфекции у больных ИВРЗ около 46% потребовали госпитализации, при этом дополнительными факторами риска были пожилой возраст и сопутствующая патология [5].

По данным D. Galarza-Delgado и соавт. [6], пациенты с ИВРЗ при проведении терапии ГИБП в целом не подвержены более тяжелому течению коронавирусной инфекции, за исключением больных, получавших ритуксимаб (РТМ). J. Loarce-Martos и соавт. также описали более тяжелое течение COVID-19 с высоким риском двустороннего поражения легких и смертности при использовании РТМ [7].

Анализ клинических исходов COVID-19 когорты пациентов Новосибирской области с различными ИВРЗ показал, что РТМ получали 45,7% из них. Анти-В-клеточная терапия статистически значимо увеличивала риск тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 и развития пневмонии; все смертельные случаи были зафиксированы в группе пациентов, получавших РТМ [8].

Среди потенциальных механизмов, обуславливающих негативное влияние РТМ на исходы COVID-19, выделяют: снижение выработки антител за счет истощения В-клеточного звена иммунитета и снижение клиренса патогенов, что может нарушить инициацию гуморального ответа для нейтрализации репликации вируса. РТМ, не влияя на цитокиновый шторм, может радикально ингибировать иммунную защиту пациента. Этот процесс может объяснить случаи как распространенного, так и атипичного COVID-19, характеризующегося отрицательным или отсроченным серологическим ответом на SARS-CoV-2 на фоне деплеции В-клеток. Временной промежуток между последней инфузией РТМ и появлением первых симптомов COVID-19 был значительно короче у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [9]. Терапия РТМ не только утяжеляет течение коронавирусной инфекции, но и снижает выработку антител, в том числе после вакцинации [10].

Для других классов ГИБП показано нейтральное или протективное действие на течение новой коронавирусной инфекции и контроль осложнений. Известно, что ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (иИЛ-6) и рецептора ИЛ-6 (иРИЛ-6), а также ингибиторы янус-киназ (иЯК) могут смягчить тяжесть цитокинового шторма и рекомендованы в терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 [11].

По результатам отчета Фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показан потенциально лучший профиль безопасности для иРИЛ6 и иЯК [12]. По данным ряда исследований, пациенты, получавшие ГИБП, особенно иФНО- α , реже нуждались в госпитализации [5].

Накопленные данные, полученные при изучении особенностей развития и клинического течения COVID-19, позволяют заключить, что патогенез COVID-19 и аутоиммунных заболеваний во многом сходен. Спектр провоспалительных цитокинов, индуцированных при COVID-19, имеет сходство с таковым при ревматоидном артрите (РА) [13]. Данное обстоятельство делает возможным успешное применение ряда ГИБП для лечения осложнений COVID-19 и позволяет рекомендовать продолжение терапии ИВРЗ в условиях пандемии.

В данном аспекте наибольшего внимания заслуживают препараты группы иИЛ-6. Высокие концентрации ИЛ-6 отмечаются у пациентов с COVID-19 и тесно коррелируют с тяжестью течения заболевания. Гиперпродукция ИЛ-6 играет ключевую роль в иммуннопатогенезе цитокинового шторма, а также связана плохими клиническими исходами при COVID-19 [14]. Таким образом, ИЛ-6 обсуждается в качестве важной мишени терапии осложнений COVID-19; в то же время использование иИЛ-6 у пациентов с РА в период пандемии не сопряжено с риском тяжелого течения COVID-19 и не требует временного прекращения лечения. иИЛ-6 включены в национальные и международные рекомендации по лечению COVID-19, в том числе в Российские методические рекомендации, рекомендации ВОЗ и др. [10, 11, 15, 16].

В настоящее время на территории Российской Федерации в клинической практике для блокады ИЛ-6 используется препарат олокизумаб (Артлегиа®) [14]. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/х, которое селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и нейтрализует его действие *in vivo* и *in vitro*. Эффективность и безопасность олокизумаба были проверены в рамках международной клинической программы CREDO у 2444 пациентов с активным РА, включающей три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования и продолженное открытое наблюдение до 2,5 лет. При этом в исследование CREDO3 было разрешено включать пациентов, получавших ранее РТМ при условии, что он был отменен не менее чем за 24 недели до исходного визита [17].

Высокая частота применения РТМ для лечения ИВРЗ в Российской Федерации в сочетании с высоким риском тяжелого течения и негативного исхода COVID-19 на фоне анти-В-клеточной терапии делают актуальным поиск альтернативных программ терапии для сохранения контроля над активностью заболевания в сложных условиях пандемии.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности олокизумаба в лечении пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике после немедицинского переключения с ритуксимаба в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ревматологических отделений клиник Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ) — филиала ИЦиГ СО РАН и Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии СО РАН (Новосибирск). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН 22.11.2021. В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет включительно с верифицированным диагнозом РА, соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и получившие ранее не менее 1 курса лечения РТМ, который был отменен по эпидемиологическим причинам. Назначение препарата олокизумаб (Артлегиа®) в виде раствора для подкожного введения 160 мг/мл — 0,4 мл (АО «Р-Фарм», Россия) производилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению РА и инструкцией производителя. От момента последней инфузии РТМ до начала терапии олокизумабом прошло не менее 6 месяцев.

Смена РТМ на олокизумаб не влияла на характер или объем фоновой противоревматической терапии. Пациенты продолжали лечение назначенными ранее БПВП, глюкокортикоидами в стабильной дозе <10 мг/сут. и по потребности принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Общая продолжительность исследования составила 12 недель, включая непосредственно визиты для введения олокизумаба и визиты наблюдения. До включения в исследование всем пациентам выполнялся скрининг на латентный туберкулез, вирусные гепатиты и ВИЧ.

В исследование было включено 14 больных РА в возрасте от 26 до 74 лет; медиана возраста — 58 лет, продолжительности заболевания — 16,5 лет. Исходная медиана индекса DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) — 5,52, DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка) — 5,39. Медиана количества курсов РТМ до назначения олокизумаба составила 5, промежутка времени между последним введением РТМ и переключением на олокизумаб — 15 месяцев (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных ($n=14$), Ме [Q1; Q3]

Показатели	Значения
Возраст, годы	58,0 [47,0; 67,0]
Возраст начала ревматоидного артрита, годы	40,5 [31,0; 51,25]
Длительность РА, годы	16,5 [11,0; 20,75]
Число болезненных суставов (из 28)	10,0 [8,5; 20,25]
Число припухших суставов (из 28)	9,0 [4,75; 10,0]
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 67,5]
Оценка активности пациентом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 60,0]
Оценка активности врачом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 50,0]
CDAI	28,5 [25,25; 40,25]
DAS28-СОЭ	5,52 [5,35; 6,35]
DAS28-СРБ	5,39 [4,87; 6,04]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	31,0 [22,0; 51,5]
С-реактивный белок, мг/л	21,3 [10,50; 50,68]
HAQ	1,63 [1,5; 1,91]
Ревматоидный фактор, Ед/мл	239,0 [38,0; 360,25]
АЦЦП, Ед/мл	86,0 [24,43; 288,0]
Количество курсов РТМ до назначения олокизумаба	5,0 [4,0; 6,0]
Период между последним введением РТМ и переключением на олокизумаб, мес.	15,0 [14,0; 24,0]

Примечание: Ме — медиана; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль; РА — ревматоидный артрит; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CDAI — Clinical Disease Activity Index; DAS28 — Disease Activity Score 28; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; HAQ — Health Assessment Questionnaire; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РТМ — ритуксимаб

На 0-й, 4-й, 8-й, 12-й неделях от начала терапии олокизумабом оценивалось число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), лабораторных маркеров воспаления (СОЭ по Вестергрену и уровня СРБ), а также функционального статуса по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Для оценки эффективности терапии использовались индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Безопасность терапии охарактеризована по частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Описание данных представлено в виде медианы, первого и третьего квартилей. Сравнение парных измерений производилось при помощи непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты

У всех пациентов через 8 и 12 недель на фоне введения олокизумаба отмечено статистически значимое снижение ЧБС (в обоих случаях медиана уменьшилась с 10 до 4; $p<0,05$) (рис. 1). Статистически значимая положительная динамика ЧПС отмечалась уже после 4 недель лечения. Она сохранялась через 8 и 12 недель ($p<0,05$) (рис. 1).

Анализ динамики лабораторных маркеров воспаления продемонстрировал статистически значимое снижение уровня СРБ и СОЭ уже с 4-й недели терапии. Достигнутое улучшение сохранялось через 8 и 12 недель. Медиана СРБ уменьшилась с 21 до 1 мг/л, 1 мг/л и 0 мг/л соответственно ($p<0,05$), медиана СОЭ — с 31 до 7 мм/ч, 4 мм/ч и 5 мм/ч соответственно ($p<0,05$) (рис. 2). Вне зависимости от исходных значений уровень СРБ к 4-й неделе нормализовался.

Анализ индексов активности продемонстрировал положительную динамику по сравнению с исходными результатами значениями через 4, 8 и 12 недель. Медиана DAS28-СОЭ уменьшилась с 5,52 до 3,59, 3,33 и 3,22 соответственно ($p<0,05$); медиана DAS28-СРБ — с 5,39 до 3,71, 3,35 и 3,45 соответственно ($p<0,05$); медиана CDAI — с 28,5 до 18,0, 16,5 и 16,0 соответственно ($p<0,05$) (рис. 3).

Статистически значимое улучшение функционального статуса пациентов отмечалось через 12 недель (рис. 4), когда медиана индекса HAQ уменьшилась с 1,62 до 1,31 ($p<0,05$), что можно объяснить вторичными изменениями в суставах и более медленным восстановлением функции суставов после активного воспалительного процесса, несмотря на достижение низкой активности заболевания и ремиссии.

Через 8 недель после начала лечения все пациенты отметили уменьшение боли, сохранявшееся через 12 недель (рис. 5). Медиана боли по ВАШ в обоих случаях уменьшилась с 50 до 40 мм ($p<0,05$).

Безопасность

На фоне 3-месячной терапии олокизумабом, назначавшимся согласно инструкции по медицинскому применению препарата, не было зарегистрировано НЯ. За время наблюдения у пациентов не отмечалось случаев новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, терапия олокизумабом является безопасной и эффективной в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Обсуждение

COVID-19 привнес существенные коррективы в терапию ИВРЗ. Это, в первую очередь, связано с негативным влиянием некоторых БПВП и ГИБП на течение и исходы COVID-19.

При этом анализ данных реальной клинической практики продиктовал необходимость введения определенных ограничений для использования некоторых классов ГИБП [18], которые, несомненно, должны учитываться при разработке индивидуальных терапевтических программ для пациентов, страдающих ИВРЗ, в период пандемии.

До недавнего времени РТМ показывал себя как один из самых безопасных ГИБП. По данным большого числа литературных источников, в онкологической практике РТМ

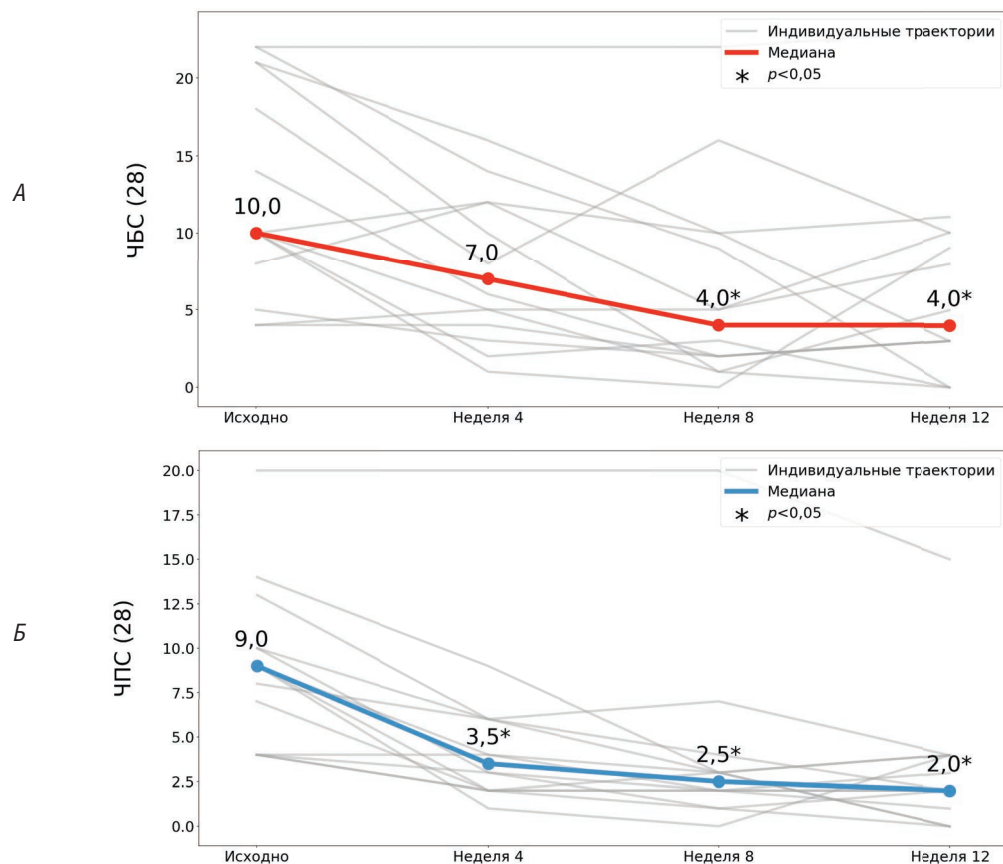


Рис. 1. Динамика суставного счета: А – число болезненных суставов (ЧБС) из 28; Б – число припухших суставов (ЧПС) из 28

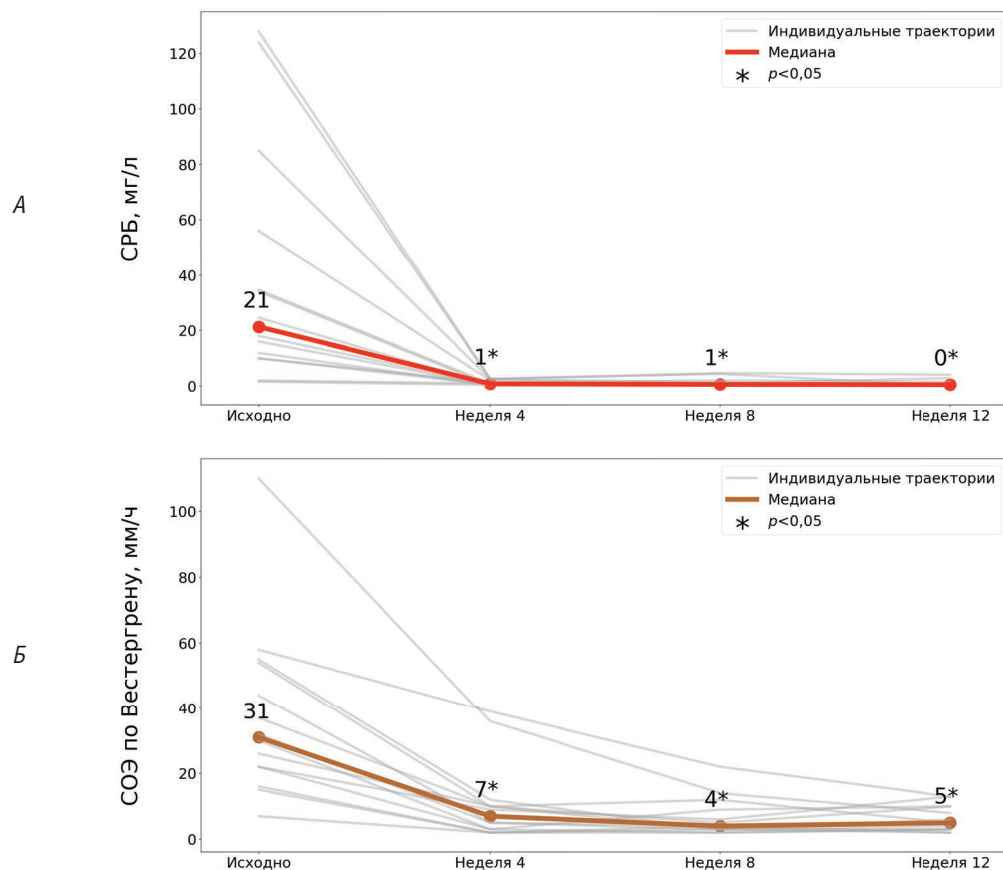


Рис. 2. Динамика лабораторных маркеров воспаления: А – С-реактивный белок (СРБ); Б – скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

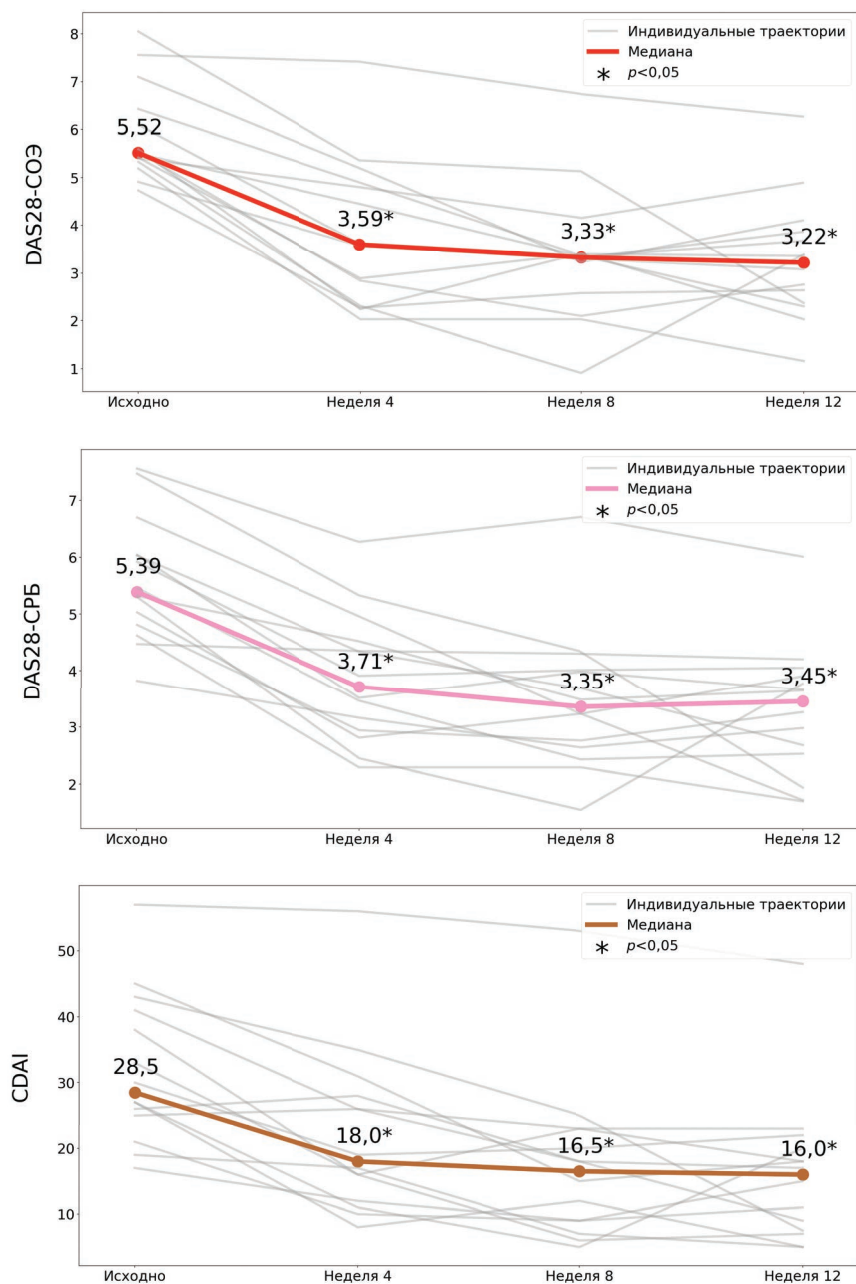


Рис. 3. Динамика индексов активности: А – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов (DAS28-CO3); Б – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка (DAS28-CRP); В – Clinical Disease Activity Index (CDAI)

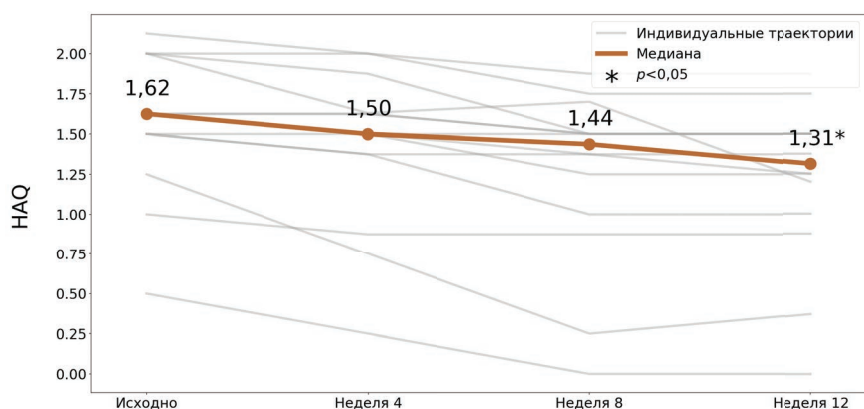


Рис. 4. Динамика индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire)

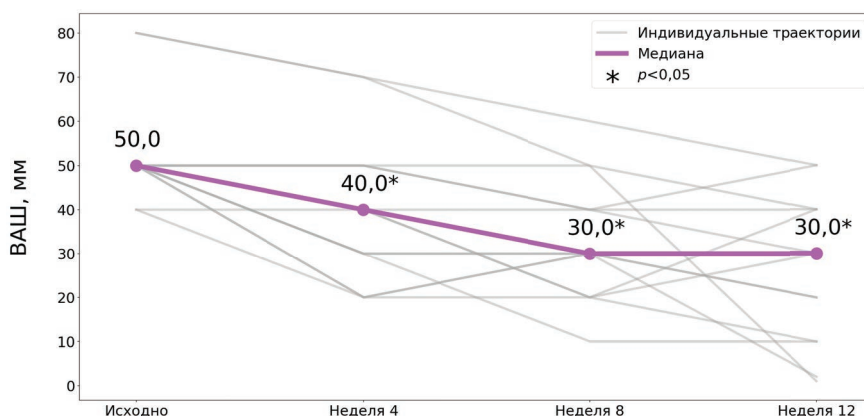


Рис. 5. Динамика интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

в составе многокомпонентной химиотерапии не увеличивал риск инфекционных осложнений [19]. В настоящий момент ряд исследований уже показали неблагоприятное влияние РТМ на исходы COVID-19, в том числе у пациентов с ИВРЗ [2, 7, 8]. Применение РТМ увеличивало вероятность госпитализации, развития тяжелой пневмонии, сепсиса, а также риск летальных исходов.

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России по ведению больных ИВРЗ, в условиях пандемии COVID-19 пациентам необходимо продолжать назначенную ранее терапию синтетическими БПВП и ГИБП. При отсутствии угрозы жизни или тяжелого поражения органов терапию РТМ следует отложить [10]. В связи с этим переключение пациентов, ранее получавших РТМ, на более безопасные ГИБП является важной фармакотерапевтической задачей настоящего времени.

На сегодняшний день в литературе нет данных о переключении пациентов, страдающих РА, с РТМ на олокизумаб. Максимально приближенное по дизайну исследование было выполнено А.А. Барановым и соавт. [20], которые анализировали эффективность и безопасность переключения с РТМ на тоцилизумаб (ирИЛ-6) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Через 6 месяцев ремиссия внесуставных проявлений была зарегистрирована в 82%, суставного синдрома — в 64% случаев. Через 12 месяцев от начала лечения ремиссия системных проявлений наблюдалась у 80% пациентов. Сравнительный анализ показал, что на фоне терапии РТМ и тоцилизумабом частота инфекционных НЯ была сопоставима и составила 2,2 и 2,1 на 100 пациенто-лет соответственно.

Таким образом, сходные по дизайну исследования демонстрируют эффективность моноклональных антител к ИЛ-6 при переключении с РТМ без увеличения риска инфекционных осложнений.

Вторым важным вопросом эффективной и безопасной терапии ГИБП в период пандемии COVID-19 является выбор группы препаратов, на которую будет произведено переключение. Многофакторный анализ, лежащий в основе принятия подобного решения, должен учитывать активность препарата по достижению и удержанию контроля над активностью ИВРЗ, а также профиль безопасности с фокусом на вирусные и бактериальные инфекции.

Согласно данным C19-GRa, в период пандемии COVID-19 (с марта 2020 г. по апрель 2021 г.) РТМ и иЯК показали статистически значимую связь с тяжелым течением COVID-19; для препаратов из группы ирИЛ-6 такая связь

не выявлена [21]. В докладе Фармаконадзора ВОЗ у пациентов с РА отмечалась обратная связь терапии ирИЛ-6 (тоцилизумабом) с тяжестью течения COVID-19, что подтверждает высокую безопасность применения таких препаратов у пациентов с ИВРЗ [12].

Сходная по механизму действия, клинической эффективности и влиянию на маркеры системного воспаления группа иИЛ-6 также продемонстрировала высокую эффективность и безопасность применения при COVID-19. В.Н. Антонов и соавт. [22] при анализе результатов применения олокизумаба более чем у 1100 человек продемонстрировали положительную лабораторную и клиническую динамику. Ни один из препаратов (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб) не повлиял на частоту летальных исходов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [23].

Согласно временным методическим рекомендациям, олокизумаб разрешен для лечения пациентов со среднетяжелым, тяжелым и критическим течением COVID-19, что является безусловным достоинством данного ГИБП в условиях пандемии, особенно у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений [10].

На выбор прямого ингибитора ИЛ-6 для переключения пациентов во многом повлияли сообщения о том, что блокада рецепторов к ИЛ-6 может сопровождаться повышением уровня свободного цитокина в плазме крови. Этот эффект снижал частоту достижения ремиссии у пациентов с РА [24], связан с риском субклинического воспаления и раннего обострения при гигантоклеточном артериите [25], ухудшал исходы коронавирусной инфекции [26]. Таким образом, представленные литературные данные и результаты настоящего исследования позволяют заключить, что при РА иИЛ-6 и в частности препарат олокизумаб являются оптимальным решением при выборе ГИБП для переключения с РТМ.

Еще одним важным наблюдением нашей работы является быстрая нормализация уровня СРБ вне зависимости от его исходного значения. На фоне лечения олокизумабом медиана концентрации СРБ уже к 4-й неделе терапии снижалась с 39,7 до 1,1 мг/л. Согласно многочисленным литературным данным, высокий уровень СРБ является не только маркером активности РА, фактором риска тяжелого течения заболевания и рентгенологического прогрессирования, но также предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА, увеличивая риск летальных исходов, в частности от инфаркта миокарда и инсульта [27]. Таким образом, оценка динамики уровня

СРБ представляет особый интерес, в том числе в рамках профилактики сосудистых катастроф.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными отечественной и мировой литературы. Они продемонстрировали безопасность и эффективность моноклонального антитела к ИЛ-6 — олокизумаба — при переключении с РТМ в период пандемии. Не было выявлено увеличения риска заражения COVID-19, развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов. При этом отмечались быстрая положительная динамика лабораторных маркеров воспаления, снижение индексов активности заболевания у всех пациентов, включенных в исследование.

Выводы

Настоящая работа продемонстрировала, что немедикаментозное переключение с РТМ на олокизумаб оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

Олокизумаб может быть рекомендован для переключения у больных с РА в случае невозможности продолжения терапии другим ГИБП на основании оценки рисков для пациента.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН (проект № FWN-2022-0009).

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 была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белов БС, Лиля АМ. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31-36. [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59(1):31-36 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-31-36
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93-e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.065
- D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
- Galarza-Delgado D.Á. et al. Characteristics and evolution of 38 patients with rheumatic diseases and COVID-19 under DMARD therapy // *Clin Rheumatol*. 2021. Vol. 40, № 3. P. 1197-1199
- Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2015-2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
- Королев МА, Летягина ЕА, Сизиков АЭ, Богодерова ЛА, Убшаева ЮБ, Омелченко ВО, и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):636-641. [Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, BogoderoVA LA, Ubshaeva YB, Omelchenko VO, et al. Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: Analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):636-641 (In Russ.)]. doi: 10.2644/2/00403660.2022.05.201502
- Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAI2R/SFR/SNFM/IMIDIA consortium and contributors; FAIR/SFR/SNFM/IMIDIA consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева УИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН, и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2022. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, Bagnenko SF, Baranov AA, et al. Interim Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). 2022 (In Russ.)].
- Demoncourt A, Schmidt J, Duhaut P, Liabeuf S, Gras-Champel V, Masmoudi K, et al. COVID-19 in DMARD-treated patients with inflammatory rheumatic diseases: Insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;36(1):199-209. doi: 10.1111/fcp.12695
- Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
- Jiang Y, Zhao T, Zhou X, Xiang Y, Gutierrez-Castrellon P, Ma X. Inflammatory pathways in COVID-19: Mechanism and therapeutic interventions. *MedComm*. 2022;3(3):e154. doi: 10.1002/mco2.154
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Living guideline. 2022 Sep 15. URL: <http://apps.who.int/iris>. 2022 (Accessed: DD Month 2022).
- National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. (Accessed: DD Month 2022).

17. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
18. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуноопосредованных 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
19. Личиницер МР, Степанова ЕВ. Новые противоопухолевые препараты на основе моноклональных антител. *Российский медицинский журнал*. 2002;14:609. [Lichinitser MR, Stepanova EV. New anticancer drugs based on monoclonal antibodies. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2002;14:609 (In Russ.)].
20. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):37-56. [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, Valieva SI, Denisova RV, Isaeva KB, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):37-56 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v12i1.557
21. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
22. Антонов ВН, Игнатова ГЛ, Прибыткова ОВ, Слепцова СС, Стребкова ЕА, Худякова ЕА, и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):148-154. [Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Sleptsova SS, Strebkova EA, Khudyakova EA, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):148-154 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
23. Бобкова СС, Жуков АА, Проценко ДН, Самойленко ВВ, Тюрин ИИ Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;(1):69-76. [Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, Samoylenko VV, Tyurin IN. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*. 2021;(1):69-76 (In Russ.)]. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
24. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, Nishizawa T, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1074-1081. doi: 10.3899/jrheum.121389
25. Berger CT, Rebholz-Chaves B, Recher M, Manigold T, Daikeler T. Serial IL-6 measurements in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):1012-1014. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214704
26. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814-818. doi: 10.1002/jmv.25801
27. Омельченко ВО, Лetyagina ЕА, Королев МА, Пospelova ТИ. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите и его ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(1):107-117. [Omelchenko VO, Letyagina EA, Korolev MA, Pospelova TI. Atherosclerotic lesion of carotid arteries in rheumatoid arthritis and its association with cardiovascular risk factors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(1):107-117 (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-107-117

Акимова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1099-3256>
Банщикова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-1600>
Сизиков А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>
Муллагалиев А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5213-5658>
Лetyagina Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>
Ильина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8633-0662>
Куручкина Ю.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-777X>
Убшаева Ю.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>
Омельченко В.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6606-7185>
Чумасова О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-6392>
Шкаруба Н.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7676-6166>
Королев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Мультифокальный остеонекроз как последствие новой коронавирусной инфекции

А.А. Клименко¹, Н.А. Демидова¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, Н.М. Бабадаева^{1,2},
А.А. Кондрашов¹, Ю.М. Саакян¹

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы» 119049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
²City Clinical Hospital No 1 named after N.I. Pirogov of Moscow Healthcare Department 119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 8

Контакты: Демидова Наталья Александровна, ndemidova03@gmail.com
Contacts: Natalia Demidova, ndemidova03@gmail.com

Поступила 21.04.2022
Принята 12.01.2023

Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на опорно-двигательный аппарат до сих пор остается актуальной проблемой. В постковидном периоде могут возникать артралгии, миалгии, поствирусный артрит, аутоиммунные нарушения, а также остеонекроз. В данной статье рассмотрен случай дебюта мультифокального остеонекроза после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, асептический некроз головки бедренной кости, остеонекроз, мультифокальный остеонекроз, постковидный синдром, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, дексаметазон

Для цитирования: Клименко АА, Демидова НА, Андрияшкина ДЮ, Бабадаева НМ, Кондрашов АА, Саакян ЮМ. Мультифокальный остеонекроз как последствие новой коронавирусной инфекции.

Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):34–41.

MULTIFOCAL OSTEONECROSIS AS A CONSEQUENCE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Alesya A. Klimenko¹, Natalia A. Demidova¹, Daria Yu. Andryashkina¹, Natalia M. Babadayaeva^{1,2},
Artem A. Kondrashov¹, Yurii M. Saakyan¹

The impact of the transferred coronavirus infection on the musculoskeletal system still remains an urgent problem. Arthralgia, myalgia, arthritis, autoimmune disorders and also osteonecrosis are may be development of the post-COVID period. This article discusses the case of the debut of multifocal osteonecrosis after a coronavirus infection.

Key words: COVID-19, avascular necrosis of femur head, osteonecrosis, multifocal osteonecrosis, post-acute COVID-19 syndrome, pain syndromes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, dexamethasone
For citation: Klimenko AA, Demidova NA, Andryashkina DYU, Babadayaeva NM, Kondrashov AA, Saakyan YuM. Multifocal osteonecrosis as a consequence of a new coronavirus infection. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):34–41 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-34-41

Введение

Последствия инфекции, вызванной новым коронавирусом (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), COVID-19 (coronavirus disease 2019), многообразны и активно изучаются во всем мире. Кроме респираторных симптомов, у некоторых пациентов наблюдаются скелетно-мышечные проявления, в частности артралгии, миалгии, боль в нижней части спины, которые могут сохраняться длительное время после перенесенной инфекции, являясь одним из проявлений так называемого постковидного синдрома. В отдаленные сроки после COVID-19 у ряда пациентов развивается реактивный артрит, различные аутоиммунные нарушения, в т. ч. дебют аутоиммунных заболеваний, а также остеонекроз (ОН) [1]. Частота его развития после COVID-19 пока не известна. В литературе встречаются описания случаев ОН после коронавирусной инфекции, наиболее часто ассоциирующиеся с тяжелым течением COVID-19 и применением глюкокортикоидов (ГК) [2, 3].

Точного объяснения механизма развития ОН нет, однако считается, что данная патология может возникнуть из-за микрососуди-

стого тромбоза, который является результатом повреждения эндотелия [4] (рис. 1).

Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина с помощью рецептора к ангиотензинпревращающему ферменту 2, который экспрессируется эндотелиальными клетками [5]. Проникновение вируса в клетки эндотелия приводит к эндотелииту, активации синтеза прокоагулянтов и развитию микротромбоза — тромботической микроангиопатии. В результате происходит сужение просвета сосудов, повреждение и разрыв их стенки, нарушение оксигенации тканей [6–8]. Описаны случаи тромбообразования и в крупных артериях после COVID-19, причем у пациента с нетяжелым течением коронавирусной инфекции [9].

Действие цитокинов является еще одним механизмом, способствующим повреждению эндотелиальных клеток и последующему тромбозу, а также резорбции костной ткани [10]. Интерлейкин (ИЛ) 1β, фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и ИЛ-6, высвобождающиеся при воспалении, увеличивают резорбцию костной ткани, что приводит к раннему остеопорозу и микро-разрушению кости. Активатор рецептора лиганда ядерного фактора-kB (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), сосудистый эндотелиальный фактор роста и макрофагальный

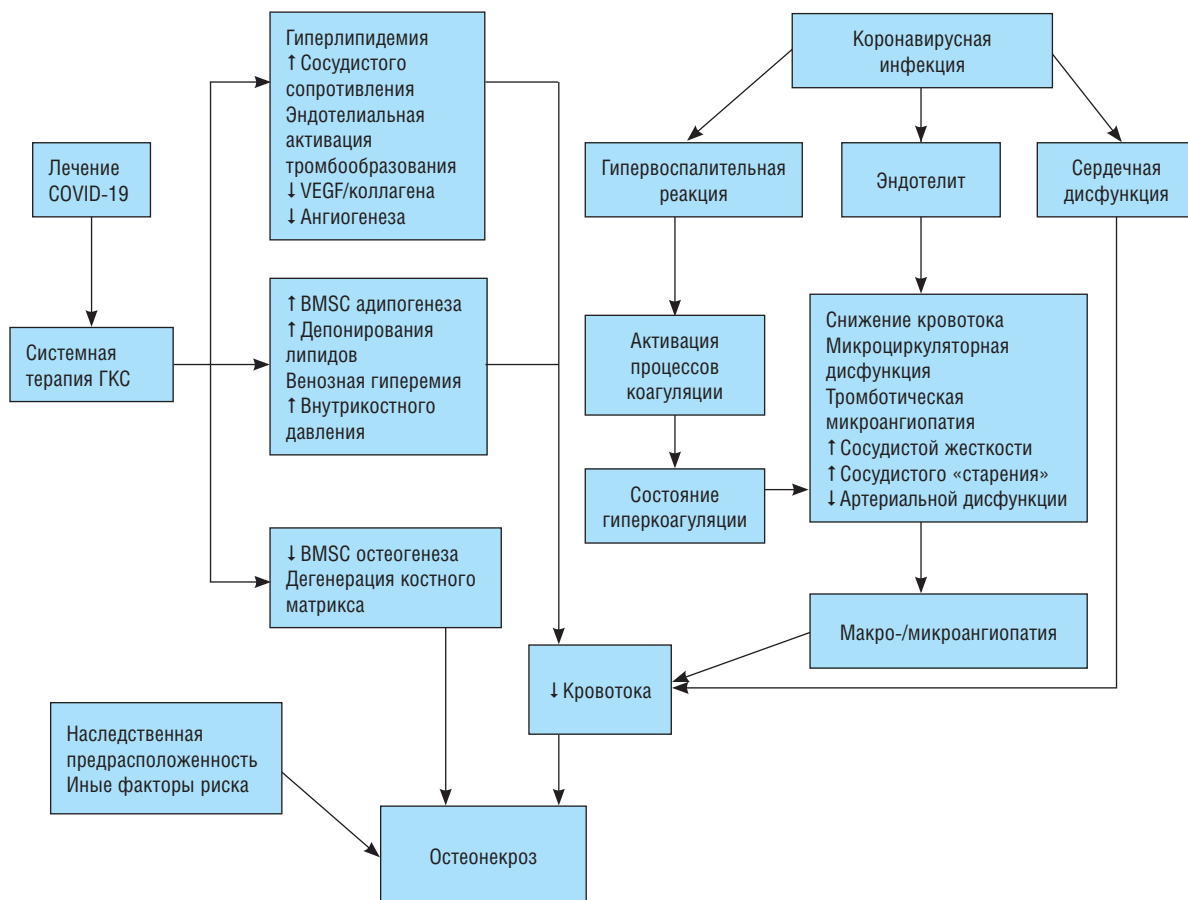


Рис. 1. Механизм развития остеонекроза при коронавирусной инфекции: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor); ГКС – глюкокортикостероиды; BMSC – стромальные клетки костного мозга (bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells)

колониестимулирующий фактор, высвобождающиеся при гипоксии, могут активировать остеокласты, блокировать синтез и дифференцировку остеобластов, что также ассоциируется с усилением резорбции и нарушением образования кости [11, 12]. Кроме опосредованного усиления костной резорбции за счет повышения синтеза ФНО- α , белок 3a/X1 SARS-CoV-2 способен увеличивать остеокластогенез посредством влияния на клетки-предшественники остеокластов [13].

Еще одним фактором, который может стать причиной развития ОН, является применение ГК. Безусловно, при тяжелом течении COVID-19 ГК необходимы для подавления гиперэкспрессии цитокинов, однако следует помнить об их неблагоприятном воздействии на костную ткань, обусловленном активацией остеокластов, увеличением срока их жизни, а также усилением апоптоза остеобластов и остеоцитов [14–16]. В результате этого нарушаются ремоделирование и репарация кости, страдает адаптация к нагрузкам [17]. Также известно, что использование ГК приводит к гиперплазии жировой ткани костного мозга, жировой эмболии и гиперкоагуляции, в результате чего повышается внутрикостное давление и снижается перфузия костной ткани.

Прием ГК и злоупотребление алкоголем в 50–70% случаев являются причинами нетравматического ОН. У 10–30% пациентов, по различным данным, его причину установить не удается (идиопатический ОН) [18]. Можно предположить, что наличие до инфицирования

SARS-CoV-2 факторов риска ОН также способствует его возникновению [19] (табл. 1).

Таблица 1. Потенциальные факторы риска остеонекроза после инфицирования COVID (адаптировано из Shetty G.M. [19])

Факторы, связанные с COVID-19	Ранее существовавшие факторы
• Кумулятивная доза ГК >5000 мг в пересчете на преднизолон • Продолжительность лечения ГК >10 дней • Тяжелая пневмония COVID-19 • Среднетяжелый и тяжелый острый респираторный дистресс-синдром • Госпитализация в отделение интенсивной терапии • Искусственная вентиляция легких • Повышение сывороточного уровня ИЛ-6 ≥ 40 пг/мл, ферритина ≥ 300 нг/мл, триглицеридов ≥ 300 мг/л, D-димера ≥ 1000 нг/мл	• Чрезмерное употребление алкоголя • Курение • Сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания • Аутоиммунные заболевания • Заболевания крови – гемоглобинопатия, серповидно-клеточная анемия, коагулопатия, миелопролиферативные заболевания, лейкозы • Химиотерапия или ионизирующее облучение в связи с опухолями • Метаболические или эндокринные нарушения – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, болезнь Гоше, гиперпаратиреоз, болезнь Кушинга, сахарный диабет • Хроническая болезнь почек • Беременность

В 75% случаев ОН развивается в головке бедренной кости в связи с анатомическими особенностями ее кровоснабжения [20]. Реже ОН возникает в костях запястья (ладьевидной, полулунной), головке плечевой кости, таранной кости, мышечках бедренной кости, проксимальном эпифизе большеберцовой кости и плюсневых костях. ОН могут быть односторонними, двусторонними и мультифокальными (при поражении трех и более анатомических участков). Развитие мультифокального ОН связано с наличием системных факторов, в частности заболеваний соединительной ткани, гемоглобинопатии, приема ГК и других.

У пациентки получено информированное согласие на представление данных в научных и педагогических целях.

Представляем клиническое наблюдение пациентки 3., 59 лет, у которой развился мультифокальный ОН после перенесенной коронавирусной инфекции. От пациентки было получено информированное согласие на печать деперсонифицированных данных результатов обследования.

26.10.2021 больная обратилась в Московский городской ревматологический центр ГКБ № 1 с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника, в области обоих тазобедренных суставов (ТБС), в правом коленном суставе. Боль беспокоила постоянно, сохранялась в ночные часы и усиливалась во время физической нагрузки.

Из анамнеза известно, что в январе 2021 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию: беспокоили заложенность носа, отсутствие обоняния, сухой кашель, лихорадка до 39 °С в течение 3 дней, слабость, боль в коленных и голеностопных суставах без их припухания, боль в нижней части спины. Получен положительный результат ПЦР-мазка из носоглотки. Выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой выявлена вирусная пневмония с поражением легких до 10% (1-я степень по КТ). Пациентка принимала фавипиравир (по схеме), апиксабан 2,5 мг 2 раза в день в течение 2 недель. ГК не назначались. Респираторные симптомы в течение 2 недель регрессировали. До января 2021 г. боль в суставах больную не беспокоила, к врачам не обращалась.

В марте 2021 г. больную стала беспокоить боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в левое бедро и паховую область, которая постепенно усилилась до интенсивной. Также стала беспокоить боль в правой паховой области и в области правого коленного сустава при ходьбе. В мае 2021 г. больная обратилась к неврологу, назначена рентгенография правого ТБС и поясничного отдела позвоночника. По результатам обследования установлен диагноз: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Коксартроз. Неврологом по месту жительства назначались различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (мелоксикам 15 мг/сут., нимесулид 100 мг 2 раза в день, эторикоксиб 120 мг/сут.), которые давали незначительный временный положительный эффект. Назначался дексаметазон по 8 мг внутримышечно (5 инъекций), комбилипен, мидокалм — также с временным эффектом. В июне 2021 г. больная обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии», рекомендована консультация ревматолога. К концу августа боль в нижней части спины и в области правого ТБС усилилась, стала беспокоить в ночные часы. В связи с наличием постоянной боли пациентка не могла выполнять простую работу по дому, нарушился сон. С сентября 2021 г. больная отметила периодическое повышение температуры тела до 37,5 °С, потливость. К ревматологу обратилась впервые 26.10.2021.

До консультации принимала различные НПВП, в том числе комбинацию нескольких препаратов этой группы в течение дня.

Пациентка не курит, алкоголь не употребляет. Сопутствующих заболеваний нет. У отца был туберкулез легких, проводилась противотуберкулезная терапия (умер 20 лет назад). Пациентка в детском возрасте неоднократно обследовалась у фтизиатра, регулярно проводилась флюорография, реакция Манту. Данных, свидетельствующих о наличии туберкулеза, не было.

При осмотре: кожный покров физиологической окраски и влажности; периферические отеки отсутствуют. Рост 154 см; вес 66 кг; индекс массы тела 27,8 кг/м². Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 76/мин; артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Стул регулярный. Дирических явлений нет.

При осмотре костно-мышечной системы: пациентка передвигается с помощью ходунков в связи с болью при перенесении опоры на правую ногу. Отмечается деформация правого коленного сустава за счет умеренных экссудативных изменений, движения в нем ограничены из-за боли; болезненность при пальпации правого коленного сустава и области больших вертелов с обеих сторон. Активные и пассивные движения в правом ТБС, правом коленном суставе ограничены из-за боли. Наружная и внутренняя ротация в правом и левом ТБС значительно ограничена (20° справа, 30° слева). Гипотрофии мышц бедра нет. Утренняя скованность до 30 мин. Боль по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) — 9 баллов.

После осмотра был заподозрен ОН головки правой бедренной кости; пациентка направлена на дообследование.

В клиническом анализе крови от 26.10.2021: лейкоциты, эритроциты, тромбоциты — в пределах нормальных значений; СОЭ 32 мм/ч (норма — до 20 мм/ч); С-реактивный белок 10 мг/л (норма — до 5 мг/л); в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспарагинаминотрансферазы до 90 и 87 Ед/л соответственно; общий билирубин 38 мкмоль/л (норма — до 21,4 мкмоль/л); билирубин связанный 12,8 мкмоль/л; γ-глутамилтранспептидаза 78 МЕ/л (норма — до 65 Ед/л); щелочная фосфатаза 160 Ед/л (норма — до 160 Ед/л); мочевая кислота 357 мкмоль/л (норма — до 350 мкмоль/л); кальций общий 2,1 ммоль/л (норма — 2,1–2,6 ммоль/л); кальций ионизированный 1,0 ммоль/л (норма — 1,1–1,3 ммоль/л); паратгормон 90 пг/мл (норма — 9,5–75 пг/мл). Витамин D — 11 нг/мл. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — в пределах референсных значений; антинуклеарный фактор в норме. Антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к β2-гликопротеину, кардиолипину иммуноглобулины G и M) не обнаружены. Анализ крови на антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ, боррелиям, бруцеллам, иерсиниям, HBs-антиген отрицательный. Уровень гомоцистеина 15 мкмоль/л (норма — до 15 мкмоль/л).

По данным рентгенографии имелись признаки двустороннего остеоартрита коленных суставов I–II стадии, тендинов в области бугристости большеберцовой кости.

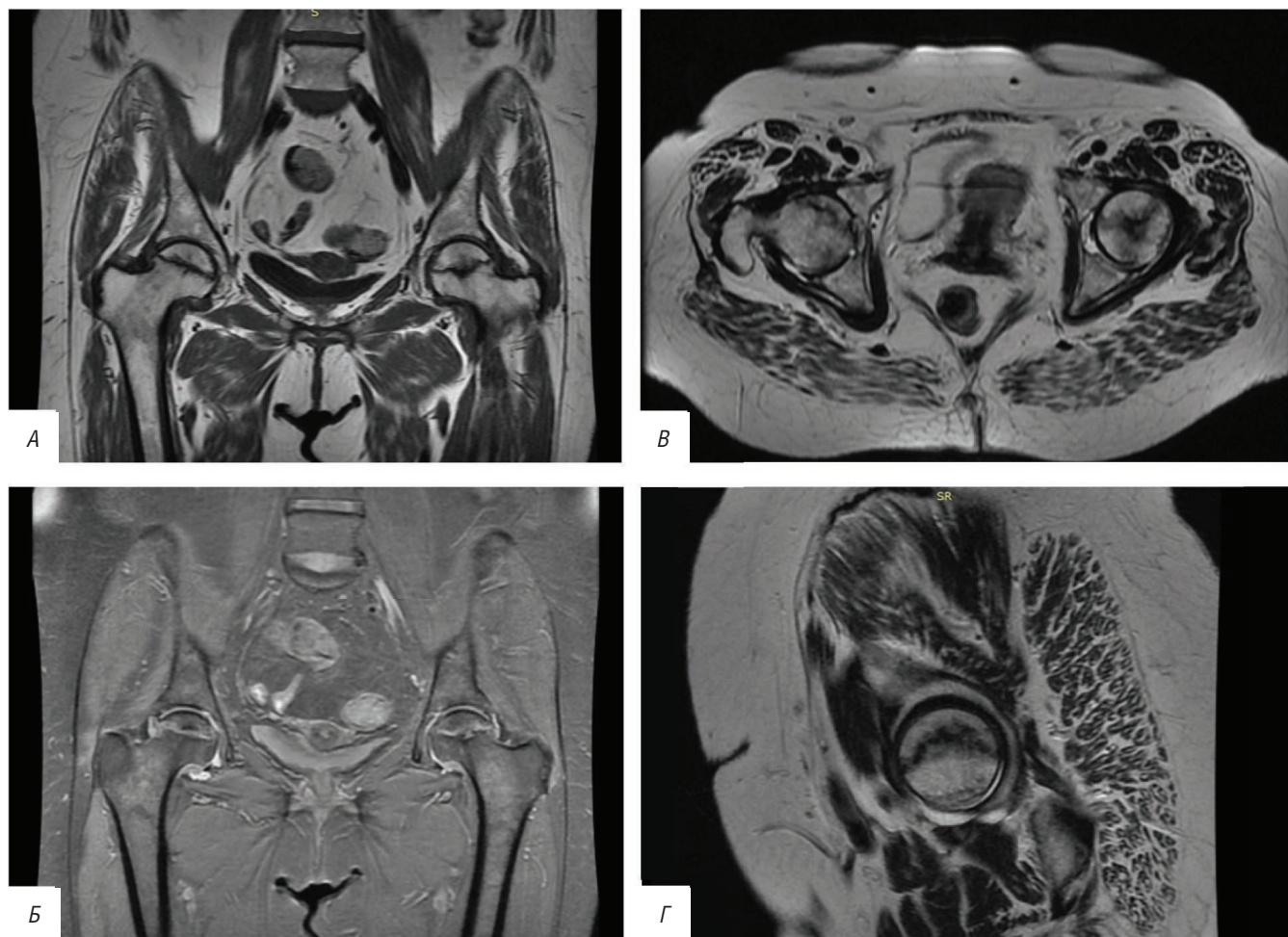


Рис. 2. Пациентка 3. МРТ тазобедренного сустава: А – коронарная проекция, режим FSE T2; Б – коронарная проекция, режим PD FS; В – аксиальная проекция, режим FSE T2; Г – сагиттальная проекция, режим FSE T2. Выявлены остеонекроз головок бедренных костей II стадии, умеренные явления синовита обоих тазобедренных суставов

Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов от 28.10.2021: признаки остеоартрита коленных суставов; дегенеративная менископатия; небольшой супрапателлярный бурсит; синовит справа и слева (больше справа); лигаментит боковых связок справа и слева (больше справа). УЗИ ТБС: признаки остеоартрита ТБС; трохантерит; тендинит сухожилий задней группы мышц тазобедренной области справа и слева (больше справа).

27.10.2021 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) обоих ТБС: сигнал от костного мозга неоднородный. В головках обеих бедренных костей определяются линейные зоны неоднородного изогипоинтенсивного T1- и T2-сигнала, с четкими неровными контурами, по периферии которых визуализируются незначительные зоны отека костного мозга. Вероятно, имеются фрагменты размерами 3,5×1,5 см в головке правой, 3,8×1,6 см в левой бедренной кости, отделенные от эпифизов периферическими линиями гипоинтенсивного сигнала. В полости суставов отмечается небольшое количество выпота. Сигнал хрящевого компонента суставов неоднородно снижен, гиалиновый хрящ неравномерно истончен. Окружающие мягкие ткани без видимой патологии. Заключение: структурные изменения в головках обеих бедренных костей, наиболее характерные для асептического (аваскулярного) некроза II стадии. Умеренные явления синовита обоих суставов (рис. 2).

При остеоденситометрии от 29.10.2021 отмечено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на уровне шейки бедренной кости (Т-критерий = -2,1) и поясничного отдела позвоночника (Т-критерий = -2,0). При дополнительном сборе анамнеза выяснено, что у матери в возрасте 69 лет был перелом шейки бедренной кости. 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по FRAX (fracture risk assessment tool) составил 21%.

В связи с подтверждением диагноза двустороннего ОН головок бедренных костей, а также учитывая наличие низкого уровня кальция и витамина D больной были назначены: кальция карбонат в дозе 1000 мг/сут.; альфакальцидол 0,75 мкг на ночь; витамин D 7000 МЕ ежедневно утром в течение 2 мес.; пентоксифиллин 400 мг 2 раза в день. НПВП в связи с лекарственным гепатитом с низкой биохимической активностью, развившимся, вероятно, на фоне их длительного приема, не назначались. Также больной рекомендована разгрузка ТБС – ходьба на костылях.

Пациентка направлена на госпитализацию с целью внутривенного (в/в) введения илопроста и золендроновой кислоты после коррекции дефицита витамина D и гипокальциемии.

В ноябре 2021 г. больная консультирована травматологом-ортопедом ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Минздрава России: рекомендовано продолжить консервативное лечение, соблюдение ортопедического режима, контроль МРТ ТБС через 3 мес.

В ноябре 2021 г., когда пациентка стала ходить при помощи костылей, значительно усилилась боль в области левого плечевого сустава, нарушился сон из-за боли в левом плечевом суставе и правом ТБС. 15.11.2021 выполнена МРТ левого плечевого сустава: в головке левой плечевой кости определяется зона аваскулярного некроза без импрессионной деформации субхондральной пластины, синовит, общими размерами 27×24×11 мм, окруженная демаркационной линией с выраженным перифокальным отеком костного мозга, распространяющимся на проксимальную треть диафиза; в полости сустава определяется выпот (рис. 3).

МРТ коленных суставов от 02.12.2021: обширные изменения по типу географической карты в латеральном и медиальном мышелках большеберцовой кости с переходом на проксимальную треть диафиза; картина аваскулярного некроза мышелков бедренной и большеберцовых костей; дегенеративное повреждение передней крестообразной связки. Синовит, супрапателлярный бурсит. Остеоартрит коленных суставов II стадии (рис. 4).

Больная была осмотрена фтизиатром в ГБУЗ «Московский городской центр борьбы с туберкулезом» в декабре 2021 г. Выполнен диаскин-тест: получен положительный результат. Пересмотрены данные МРТ ТБС, выполнена КТ органов грудной клетки. Диагноз костного туберкулеза исключен. Рекомендована профилактическая противотуберкулезная терапия (изониазид и рифампицин) в течение 3 мес., однако эти препараты больная начала принимать только в феврале 2022 г.

На основании данных обследования установлен диагноз: Мультифокальный ОН сочетанной этиологии (ассоциированный с коронавирусной инфекцией, снижением МПКТ, лечением ГК). ОН головок бедренных костей II стадии справа, II стадии слева по классификации ARCO. ОН мышелков правой бедренной и обеих большеберцовых костей, стадия II. ОН головки левой плечевой кости, стадия II. Двусторонний остеоартрит коленных суставов II стадии и остеоартрит ТБС II стадии. Трохантерит с обеих сторон, тендинит сухожилий задней группы мышц бедра, боковых связок надколенника. Супрапателлярный бурсит справа, функциональная недостаточность III. Остеопения с преимущественной потерей МПКТ в шейке правой бедренной кости (Т-критерий = $-2,1$ SD). 10-летний риск основных остеопоротических переломов – 21%. Дефицит витамина D.

В декабре больная была госпитализирована в ревматологическое отделение, где проводилась инфузия илопроста 20 мкг/мл 2,5 мл в/в через инфузомат в течение 10 дней; однократно введена золендроновая кислота 5 мг в/в (перед введением проводился контроль уровня общего и ионизированного кальция – показатели в норме); продолжена терапия препаратами кальция карбоната, альфакальцитолом; к лечению добавлен хондроитин сульфат 1000 мг/сут. в комбинации с глюкозамин сульфатом 1000 мг/сут.

После госпитализации боль в суставах уменьшилась незначительно (до 8 баллов по ЧРШ), а через неделю после выписки больная отметила возвращение интенсивного болевого синдрома, в том числе в ночные часы; ходит с помощью ходунков. Пациентка повторно консультирована травматологом, рекомендовано эндопротезирование



Рис. 3. Пациентка 3. МРТ левого плечевого сустава. А – режим T1W TSE; Б – режим T2W FRE; В – режим PDW SPARE. В головке левой плечевой кости определяется зона аваскулярного некроза без импрессионной деформации субхондральной пластины, синовит

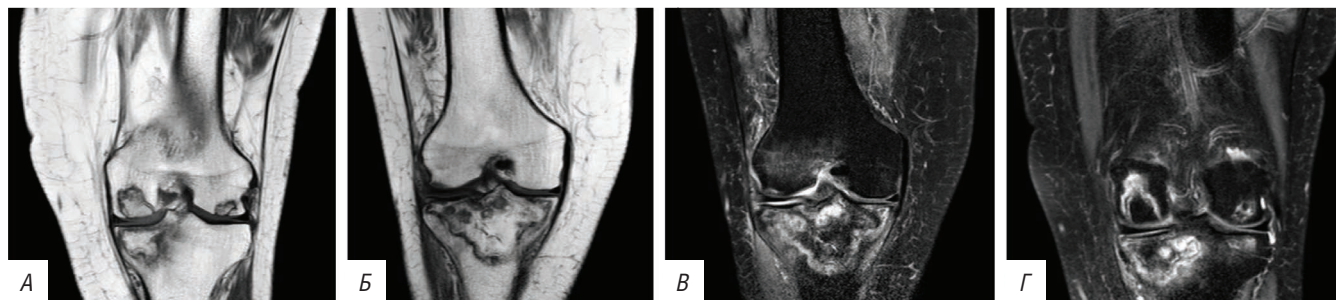


Рис. 4. Пациентка 3. МРТ правого коленного сустава: А, Б – коронарная проекция, режим T1W TSE; В, Г – коронарная проекция, режим PD SPARE. Аvascularный некроз мышелков бедренной и большеберцовых костей правого коленного сустава, дегенеративное повреждение передней крестообразной связки, синовит, супрапателлярный бурсит, признаки остеоартрита

сначала правого, затем левого ТБС. 6.04.2022 выполнено тотальное эндопротезирование правого ТБС. Течение послеоперационного периода без осложнений.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении у пациентки развился мультифокальный ОН с локализацией в головках обеих бедренных костей, мышелке правого бедра, головке левой плечевой кости. Наиболее вероятными причинами развития данного заболевания послужило сочетание нескольких причин: перенесенная коронавирусная инфекция; лечение ГК (дексаметазон); имевшаяся ранее и недиагностированная остеопения; дефицит витамина D. Связь развития ОН с перенесенной коронавирусной инфекцией не вызывает сомнения, поскольку жалобы на боль в области правого ТБС имеют хронологическую связь с COVID-19, до которого пациентка вела активный образ жизни и не испытывала никаких болевых ощущений. При аваскулярном ОН, ассоциированном с приемом ГК, интервал между появлением симптомов, связанных с ОН и приемом ГК, обычно составляет 6–12 месяцев, однако при SARS-CoV-2003 этот интервал оказывается короче (около 2–6 месяцев) [21, 22]. Поэтому в первый год после перенесенной коронавирусной инфекции следует уделять особое внимание жалобам больных со стороны опорно-двигательного аппарата.

Наиболее часто в литературе встречаются описания случаев ОН после тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Развитие ОН в связи с ОРДС описано ещё в 2003 г. после вспышки атипичной пневмонии. Среди 539 больных с тяжелым ОРДС частота ОН составила 39,5% у мужчин и 19,3% у женщин; причем чаще он развивался у пациентов более молодого возраста (в группе от 20 до 49 лет) [23]. В большинстве описанных случаев развитие ОН у больных ОРДС ассоциировалось с применением ГК. В. Zhang и S. Zhang [24] была предложена система стратификации риска развития ОН у пациентов с COVID-19, согласно которой низкий риск имеют больные, не получавшие ГК; средний риск отмечается при получении кумулятивной дозы <2000 мг ГК в течение <1 недели; высокий риск — при получении кумулятивной дозы ≥2000 мг в пересчете на преднизолон в течение ≥1 недели или при проведении в/в пульс-терапии в дозе ≥80 мг/сут. в течение как минимум 3 дней. M.D. McKee и соавт. [25] в 2001 г. показали, что вызвавшая ОН суммарная доза ГК варьировала от 290 до 3300 мг в пересчете на преднизолон. В работе G.M. Shetty [19] она была значительно выше и составляла более 5000 мг в пересчете на преднизолон (табл. 1). В нашем клиническом наблюдении у больной отмечалось легкое течение COVID-19 с минимальным поражением легочной ткани, которое не требовало назначения препаратов данной группы. Однако в связи со стойким болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника в дебюте заболевания пациентка получила суммарно 40 мг дексаметазона, что эквивалентно 266 мг преднизолона. Возможно, это лечение также сыграло неблагоприятную роль в развитии ОН. COVID-19, по-видимому, может увеличить риск ОН даже при отсутствии терапии ГК. Сложно определить время развития ОН после COVID-19, поскольку течение коронавирусной инфекции у нашей пациентки сопровождалось артралгиями

и болью в спине, однако можно предположить, что в марте 2021 г., когда появилась стойкая боль в паховой области, она была связана с поражением кости. В нескольких наблюдениях средняя продолжительность промежутка после COVID-19 до появления ОН составляла 58 дней (во всех случаях применялись ГК) [2]. Описано развитие ОН и при назначении низких доз ГК в случае наличия других факторов риска этой патологии [19].

Важным фактором риска ОН головки бедренной кости является низкая МПКТ. Так, V. Gangji и соавт. [26] продемонстрировали, что III и IV стадии ОН были связаны с 5-кратным увеличением риска остеопороза. Данный механизм развития болезни возможен и у нашей пациентки, у которой выявлено снижение МПКТ до уровня остеопении, а также дефицит витамина D, который мог привести к остеопении. В условиях остеопении и остеопороза в передне-верхнем участке головки бедра могут происходить переломы от «утомления» остеопенических трабекул, что приводит к нарушению кровоснабжения и некрозу костной ткани [27].

Симптомы ОН не специфичны и могут имитировать патологию пояснично-крестцового отдела позвоночника, что и было в нашем клиническом наблюдении, когда пациентка в течение 6 мес. наблюдалась у невролога и терапевта с диагнозом «остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника». Кроме того, выполненная в мае 2021 г. рентгенография ТБС не позволила визуализировать ОН в связи с тем, что рентгенологические признаки на ранних стадиях заболевания неспецифичны или вообще отсутствуют. При малейшем подозрении на ОН необходимо как можно раньше провести МРТ [2]. Это наиболее чувствительный и наименее инвазивный метод для ранней диагностики ОН [28]. Китайскими авторами разработан алгоритм, согласно которому, обследование для исключения ОН следует выбирать в зависимости от дозы применявшихся во время лечения COVID-19 ГК. Так, при появлении симптомов подозрительных на ОН в группе высокого риска развития данного заболевания, МРТ следует проводить через 1, 3, 6, 12, 24 месяца с момента применения ГК, а период наблюдения должен составить 2 года [29]. Диагностировать ОН на ранней стадии очень важно, чтобы снизить тяжесть костной патологии и необходимость хирургического вмешательства. На ранних стадиях (I и II стадии до возникновения коллапса костной ткани) эффективность консервативной терапии может достигать 80%. Кроме консервативной терапии, на ранней стадии ОН применяются также хирургические вмешательства, направленные на сохранение сустава. Компоненты консервативной терапии включают: устранение факторов риска (исключение курения, приема алкоголя, коррекция гиперхолестеринемии); ортопедический режим (ходьба на костылях, ортезы при ОН коленного сустава); методы реабилитации, включая лечебную физкультуру; медикаментозную терапию (бисфосфонаты, деносумаб, в/в введение илопроста, препараты кальция и витамина D); биофизические методы лечения (ударно-волновая терапия, гипербарическая оксигенотерапия); внутрисуставное введение мезенхимальных стволовых клеток [30].

На III и IV стадиях консервативные методы лечения уже не являются предпочтительными, однако лекарственная терапия продолжается для улучшения качества костной ткани [31, 32]. У нашей больной несмотря

на применение всех возможных методов консервативной терапии (золендроновая кислота, в/в введение илопроста, назначение препаратов кальция и витамина D, антиагрегантов), она не позволила существенно уменьшить боль и улучшить функцию пораженных суставов, что было связано с поздним началом лечения, невозможностью полноценного использования ортопедической коррекции, хронизацией болевого синдрома. В связи с этим больной показано эндопротезирование обоих ТБС.

Говоря о профилактике ОН у пациентов с коронавирусной инфекцией, следует прежде всего проявлять осторожность при решении вопроса о назначении ГК по поводу COVID-19: желательно минимизировать дозу и продолжительность лечения, а также не применять несколько типов ГК у одного пациента [33]. Некоторые авторы для профилактики развития ГК-ассоциированного ОН головки бедра рекомендуют применять витамин Е, однако исследования, демонстрирующие возможность его использования для предотвращения повреждения костной ткани, вызванного ГК, были проведены только на животных [33].

Заключение

После перенесенной коронавирусной инфекции возможно развитие ОН костей, в том числе мультифокального, даже в отсутствии тяжелого течения COVID-19. Требуется настороженность в отношении развития ОН у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих жалобы на боль в суставах, в том числе постоянного характера, в первые 3 месяца после болезни, когда риск ОН максимален, особенно при наличии соответствующих факторов риска (остеопороз, остеопения, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, применение ГК и другие).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg.* 2020;15(1):178. doi: 10.1186/s13018-020-01702-w
- 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
- Bagaria V. Usual and unusual musculoskeletal sequelae of COVID 19! *Indian J Orthop.* 2021;55(S2):518-519. doi: 10.1007/s43465-021-00412-7
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Quinaglia T, Shabani M, Breder I, Silber HA, Lima JAC, Spósito AC. Coronavirus disease-19: The multi-level, multi-faceted vasculopathy. *Atherosclerosis.* 2021;322:39-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.009
- Bernard I, Limonta D, Mahal L, Hobman TC. Endothelium infection and dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and caveats in COVID-19. *Viruses.* 2020;13(1):29. doi: 10.3390/v13010029
- Veyre F, Poulain-Veyre C, Esparcieux A, Monsarrat N, Aouifi A, Lapeze J, et al. Femoral arterial thrombosis in a young adult after nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg.* 2020;69:85-88. doi: 10.1016/j.avsg.2020.07.013
- Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: A major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001634. doi: 10.1183/13993003.01634-2020
- Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell.* 2002;3(6):889-901. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00369-6
- Hasan LK, Deadwiler B, Haratian A, Bolia IK, Weber AE, Petrigliano FA. Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: Clinician's guide. *Orthop Res Rev.* 2021;13:141-50. doi: 10.2147/ORR.S321884
- Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H, Hasegawa A, Nakahama K, Morita I, et al. Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. *Arch Virol.* 2009;154(9):1457-1464. doi: 10.1007/s00705-009-0472-z
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102(2):274-282. doi: 10.1172/JCI2799
- O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145(4):1835-1841. doi: 10.1210/en.2003-0990
- Weinstein RS, Chen J-R, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 2002;109(8):1041-1048. doi: 10.1172/JCI14538
- Weinstein RS, Wan C, Liu Q, Wang Y, Almeida M, O'Brien CA, et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell.* 2010;9(2):147-161. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x
- Sen R. Management of avascular necrosis of femoral head at pre-collapse stage. *Indian J Orthop.* 2009;43(1):6. doi: 10.4103/0019-5413.45318
- 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
- Pijnenburg L, Felten R, Javier R-M. Ostéonécroses aseptiques, une revue générale des ostéonécroses de la hanche, et au-delà. *Rev Médecine Interne.* 2020;41(1):27-36. doi: 10.1016/j.revmed.2019.10.332
- Zhang N-F, Li ZR, Wei H-Y, Liu Z-H, Hernigou P. Steroid-induced osteonecrosis: The number of lesions is related to the dosage. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90-B(9):1239-1243. doi: 10.1302/0301-620X.90B9.20056

22. Aaron RK, Voisinnet A, Racine J, Ali Y, Feller ER. Corticosteroid-associated avascular necrosis: dose relationships and early diagnosis: *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1240(1):38-46. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06218.x
23. 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 Jt J.* 2014;96-B(2):259-262. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.31935
24. Zhang B, Zhang S. Corticosteroid-induced osteonecrosis in COVID-19: A call for caution. *J Bone Miner Res.* 2020;35(9):1828-1829. doi: 10.1002/jbmr.4136
25. McKee MD, Waddell JP, Kudo PA, Schemitsch EH, Richards RR. Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy: A report of 15 cases. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2001;164(2):205-206.
26. Gangji V, Soyfoo MS, Heuschling A, Afzali V, Moreno-Reyes R, Rasschaert J, et al. Non traumatic osteonecrosis of the femoral head is associated with low bone mass. *Bone.* 2018;107:88-92. doi: 10.1016/j.bone.2017.11.005
27. Угнивенко ВИ. Асептический некроз головки бедренной кости [Ugnivenko VI. Aseptic necrosis of the femoral head (In Russ.)]. URL: <http://www.rusmedserv.com/orthopaedics/necr.htm> (Accessed: 22nd March 2022).
28. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev.* 2019;4(3):85-97. doi: 10.1302/2058-5241.4.180036
29. Bone Circulation and Osteonecrosis Professional Committee Shockwave Medical Specialty Committee of Chinese Research Hospital Association null. [Expert consensus on prevention and treatment strategies for osteonecrosis of femoral head during the prevention and control of novel coronavirus pneumonia (2020)]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Zhongguo Xiu fu Chongjian Waike Zazhi.* 2020;34(8):1031-1035. doi: 10.7507/1002-1892.202003068
30. Шостак НА, Клименко АА, Демидова НА, Андрияшкна ДЮ, Ратьев АП, Чирков АВ, и др. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: хирургические и консервативные методы лечения (часть 2). *Лечебное дело.* 2021;(4):4-16. [Shostak NA, Klimenko AA, Demidova NA, Andriyashkina DYU, Ratiev AP, Chirkov AV, et al. Osteonecrosis of the femoral head, unrelated to injury: Surgical and conservative methods of treatment (part 2). *Lechebnoe delo.* 2021;(4):4-16 (In Russ.)] doi: 10.24412/2071-5315-2021-12387
31. Osmani F, Thakkar S, Vigdorchik J. The utility of conservative treatment modalities in the management of osteonecrosis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2017;75(3):186-192.
- Асептический некроз костей (остеонекроз). Клинические рекомендации. [Aseptic bone necrosis (osteonecrosis). Clinical recommendations (In Russ.)]. URL: ator.su/storage/app/media/osteonekroz.docx (Accessed: 22nd March 2022).
32. Tang C, Wang Y, Lv H, Zhenpeng Guan Z, Jin Gu J. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment. *Lancet.* 2020;395(10239):1759-1760. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30749-2

Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Демидова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
Андрияшкина Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
Бабадаева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>
Кондрашов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
Саакян Ю.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>

COVID-19 у больной гранулематозом с полиангиитом: вопросы тактики ведения

З.Ф. Исакова¹, Е.В. Сухорукова², М.Ю. Бадеева², Е.В. Дьякова², С.А. Лапшина¹, Т.В. Бекетова^{3,4,5}, Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49
²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
⁵ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

Больные системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), вызывают серьезную настороженность в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), что обусловлено многими факторами, включая исходное повреждение барьерных органов (верхние дыхательные пути, легкие) и почек, лечение иммуносупрессантами, трудно прогнозируемое течение COVID-19 с риском обострения АНЦА-СВ. Приводится клиническое наблюдение развития COVID-19 средней степени тяжести у больной гранулематозом с полиангиитом, длительное время получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ). Коронавирусная пневмония развилась через год после инфузии РТМ на фоне сохраняющейся деплеции В-лимфоцитов. С целью обеспечения адекватного противовирусного иммунного ответа и предупреждения гипервоспаления проводили лечение, включавшее противовирусные препараты, антикоагулянты, антиковидную плазму, человеческий нормальный иммуноглобулин, антагонист интерлейкина 6 тоцилизумаб. Исход заболевания был благоприятным, с регрессом изменений в легких по данным компьютерной томографии. Обсуждаются возможные предикторы тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, COVID-19, ритуксимаб

Для цитирования: Исакова ЭФ, Сухорукова ЕВ, Бадеева МЮ, Дьякова ЕВ, Лапшина СА, Бекетова ТВ, Абдулганиева ДИ. COVID-19 у больной гранулематозом с полиангиитом: вопросы тактики ведения. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):42–46.

COVID-19 IN A PATIENT WITH GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: MANAGEMENT TACTICS

Elmira F. Iskhakova¹, Elena V. Sukhorukova², Margarita Yu. Badeeva², Ekaterina V. Dyakova², Svetlana A. Lapshina¹, Tatiana V. Beketova^{3,4,5}, Diana I. Abdulganieva^{1,2}

Patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) cause extreme alertness during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, associated with many factors: the initial damage to the respiratory system (upper respiratory tract, lungs) and kidneys, immunosuppressive treatments, difficult prognosis of COVID-19 with the risk of AAV exacerbation. We present a clinical case of a moderate COVID-19 in a patient with granulomatosis with polyangiitis, who received anti-B cell therapy with rituximab (RTX) for a long time. Coronavirus pneumonia developed one year after RTX, while B-lymphocyte depletion persisted. In order to achieve an adequate antiviral immune response and prevent hyperinflammation, treatment was carried out with antiviral drugs, anticoagulants, convalescent plasma, human normal immunoglobulin, and interleukin-6 antagonist tocilizumab. Possible predictors of severe COVID-19 in patients with AAV are discussed.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ANCA-associated vasculitis, COVID-19, rituximab

For citation: Iskhakova EF, Sukhorukova EV, Badeeva MYu, Dyakova EV, Lapshina SA, Beketova TV, Abdulganieva DI. COVID-19 in a patient with granulomatosis with polyangiitis: Management tactics. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):42–46 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-42-46

Развитие новой коронавирусной инфекции (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) создает значительные сложности для их ведения и отягощает прогноз. Особую настороженность вызывают больные системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), что обусловлено многими факторами, включая исходное повреждение барьерных органов (верхние дыхательные пути, легкие) и почек, лечение иммуносупрессантами, трудно прогнозируемое течение COVID-19 с риском обострения АНЦА-СВ.

В большинстве исследований, посвященных факторам риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, обсу-

ждается влияние общих для популяции факторов (пожилой возраст, мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания и хронические заболевания легких) [1–3]. В то время как негативное воздействие глюкокортикоидов (ГК) на риск заражения и течение COVID-19 не вызывает сомнения, влияние генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и синтетических таргетных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) обсуждается. Согласно данным Глобального ревматологического альянса COVID-19, лечение ритуксимабом (РТМ), БПВП (сульфасалазин, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил, такролимус) у пациентов с ИВРЗ ассоциируется с повышенным риском летального исхода COVID-19 [1]. В систематическом обзоре, посвященном распространенности и исходам

¹Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerov str., 49
²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgskiy tract, 138
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

⁴Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15
³Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Контакты: Исхакова Эльмира Фаридовна, elmiraishakova@yandex.ru
Contacts: Elmira Iskhakova, elmiraishakova@yandex.ru

Поступила 25.05.2021
Принята 12.01.2023

COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, более тяжелое течение коронавирусной инфекции было связано с комбинированной терапией ГК в сочетании с БПВП, ГИБП, синтетическими таргетными БПВП, в отличие от монотерапии синтетическими таргетными БПВП или ГИБП [4].

Вопросы влияния РТМ на заболеваемость, течение и исходы COVID-19 остаются открытыми. С одной стороны, истощение популяции В-клеток связывают с неблагоприятными исходами COVID-19 [5–7]. Деплеция В-клеток ассоциируется с повышенной предрасположенностью к инфицированию коронавирусом, связанным с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus), может способствовать снижению образования вируснейтрализующих антител, замедлению элиминации SARS-CoV-2 и пролонгации клинических проявлений COVID-19 [7, 8]. Поскольку РТМ обладает плеiotропными эффектами (влияние на презентацию антигена, клеточные взаимодействия с Т-лимфоцитами, моноцитами или макрофагами) [9], он может препятствовать формированию противовирусного иммунитета [5, 7]. В исследовании J. Loarce-Martos и соавт. [6] у пациентов с ИВРЗ, получавших РТМ, отмечены высокая частота тяжелого течения COVID-19 с потребностью в госпитализации (61,5%) и большая летальность (23%); таким образом, РТМ предложено рассматривать как возможный фактор риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ИВРЗ. Вместе с тем другие авторы полагают, что РТМ может оказывать позитивное влияние в некоторых случаях тяжелой формы COVID-19 с обширным поражением легких, тромбозами и гипервоспалением [5, 10].

На прогноз COVID-19 может влиять интервал времени после введения РТМ [11, 12]. Во французском когортном исследовании [12], включившем 1090 пациентов с ИВРЗ и COVID-19, сравнивали группы больных, получавших и не получавших РТМ. В группе РТМ 17% случаев составили АНЦА-СВ. Интервал от инфузии РТМ до первых симптомов COVID-19 у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции был значительно короче, чем при легкой и средней степени тяжести. Частота тяжелого течения COVID-19, длительность срока госпитализации и доля летальных исходов в группе РТМ были выше, но после учета возможных факторов, влияющих на риск смерти, показатель летальности значительно не увеличился, что подчеркивает роль сопутствующих состояний. Так, среди пациентов, получавших РТМ, была выше доля мужчин старшего возраста, больше распространенность сопутствующих заболеваний, чаще применялись ГК, в отличие от группы без РТМ. Стоит отметить, что РТМ,

как правило, назначают пациентам с тяжелым или рефрактерным течением ИВРЗ. Такие пациенты нередко имеют тяжелое системное поражение и сопутствующую патологию, что в свою очередь увеличивает риск тяжелого течения COVID-19. С другой стороны, рассматривая особенности COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, следует упомянуть исследование, включившее 206 больных, как правило, с поражением почек и легких [13], в котором отмечено, что заболеваемость COVID-19 среди пациентов с АНЦА-СВ соответствовала данному показателю в общей популяции, при этом риск обострения АНЦА-СВ превышал риск COVID-19.

Приводим клиническое наблюдение.

У больной получено информированное согласие на представление данных в научных и педагогических целях.

Пациентка 59 лет, в течение 6 лет страдает гранулематозом с полиангиитом (ГПА). Заболевание дебютировало генерализованной формой с поражением ЛОР-органов (заболенность носа с кровянистыми корками и формированием перфорации носовой перегородки, двусторонний средний отит), легких (множественные инфильтраты с полостями распада, что осложнилось спонтанным пневмотораксом), почек (изолированный мочевого синдром), гиперпродукцией АНЦА, повышением лабораторных показателей воспалительной активности. После установления диагноза в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой назначена индукционная терапия РТМ суммарно в дозе 2000 мг в сочетании с ГК. Последующую поддерживающую терапию РТМ проводили по месту жительства по индивидуальному графику с введением 500–1000 мг с интервалом 6 мес. и более под контролем клиничко-лабораторных показателей, включая содержание CD20+ В-клеток в циркуляции. Доза метипреда была постепенно снижена до 1 мг/сут.

К моменту заболевания COVID-19 прошел 1 год после последней инфузии РТМ в дозе 1000 мг. Пациентка отметила ухудшение самочувствия с появлением тошноты, выраженной общей слабости. На следующий день присоединились однократная рвота, потливость. На 3-й день болезни коронавирусная инфекция подтверждена при исследовании мазка из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции; при компьютерной томографии (КТ) в легких патологии не выявлено. Назначены фавипиравир и эноксапарин. В дальнейшем присоединились лихорадка до 38,5 °C и диарея, нарастала общая слабость. На 7-й день болезни пациентка была госпитализирована во Временный инфекционный госпиталь ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. При поступлении температура в пределах нормальных значений, насыщение гемоглобина

кислородом (SpO_2) – 96%. При КТ легких (рис. 1) выявлены признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии с площадью поражения каждого легкого менее 5% (КТ1). Выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 36,2 мг/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 585,6 Ед/л; параметры общего анализа крови, уровни Д-димера и фибриногена находились в пределах референсных значений. Доза эноксапарина увеличена до 0,8 мл подкожно 2 раза в сутки, проведена трансфузия антиковидной плазмы 200 мл. На следующий день введен внутривенно тоцилизумаб 6,7 мг на 1 кг массы тела. В течение последующих 12 ч температура стала субфебрильной, уровень СРБ понизился до 8,5 мг/л. Сохранялось повышение концентрации ЛДГ (542,12 Ед/л). Гепарин вводили внутривенно через дозатор в течение 3 дней, затем назначен эноксапарин подкожно 1,2 мл дважды в сутки. У пациентки с ГПА, получавшей терапию РТМ, уровень иммуноглобулинов находился на нижней границе нормы (IgM – 0,6 г/л; IgG – 7,9 г/л; IgA – 1,1 г/л), отмечалось снижение содержания всех субпопуляций лимфоцитов (В-клетки – 0,1/мкл; Т-хелперы (CD3+CD4+) – 0,3/мкл; Т-цитотоксические клетки (CD3+CD8+) – 0,2/мкл; NK-клетки (CD3–CD16+) – 0,2/мкл). На 12-й день болезни при КТ легких (рис. 2) отмечено увеличение объема поражения. Повторно проведена трансфузия антиковидной плазмы; вводили внутривенно нормальный человеческий иммуноглобулин 0,4–0,5 мг на 1 кг массы тела. В дальнейшем пациентка отметила улучшение самочувствия с нормализацией температуры тела и значительным уменьшением общей слабости. Персистенция коронавируса в слизистой носовой и ротоглотки сохранялась в течение 12 дней; антитела к SARS-CoV-2 класса IgM обнаружены на 11-й день, класса IgG – на 14-й

день болезни. На 17-й день болезни по данным КТ (рис. 3) интерстициальные изменения сохранялись в прежнем объеме и стали более интенсивными. На 24-й день болезни уровень СРБ нормализовался (1,4 мг/л), при КТ легких (рис. 4) свежих очагов воспалительной инфильтрации не выявлено. Пациентка была выписана из стационара с рекомендацией продолжить антикоагулянтную терапию эноксапарин 0,8 мл дважды в сутки. В течение последующих 8 мес. обострений ГПА не отмечено.

В представленном наблюдении коронавирусная инфекция развилась у пациентки с ГПА, получавшей в течение 6 лет терапию РТМ, что могло способствовать задержке элиминации вируса и пролонгации COVID-19. Дополнительный потенциальный риск тяжелого течения COVID-19 можно связывать не только с длительным лечением РТМ, но и с имевшимся исходным поражением барьерных органов (верхние дыхательные пути, легкие) и почек в рамках ГПА. В качестве предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с системными васкулитами выделяют сопутствующие заболевания органов дыхания и лечение ГК [3]. В качестве позитивного фактора в нашем случае можно рассматривать крайне низкую дозу ГК.

Наличие нарушений иммунной системы, вызванных как основным заболеванием, так и его лечением, потребовало особой тактики с целью обеспечения противовирусного иммунного ответа и предупреждения неконтролируемого гипервоспаления с развитием полиорганной недостаточности. Сочетание введения антиковидной плазмы и назначения тоцилизумаба было обосновано деплецией В-клеток, индуцированной РТМ, и выявленным снижением численности других субпопуляций лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK-клеток), что могло

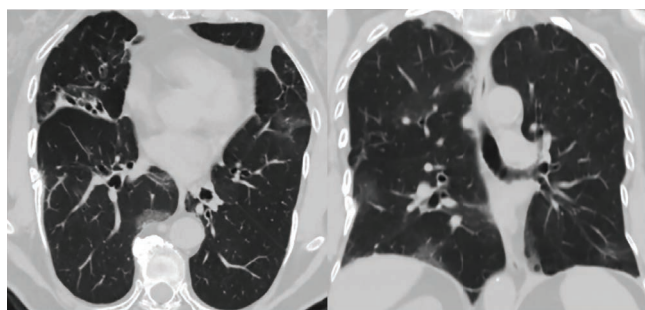


Рис. 1. КТ легких на 7-й день болезни: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с поражением менее 5% паренхимы в каждом легком, явления бронхоолита, бронхоэктатической трансформации

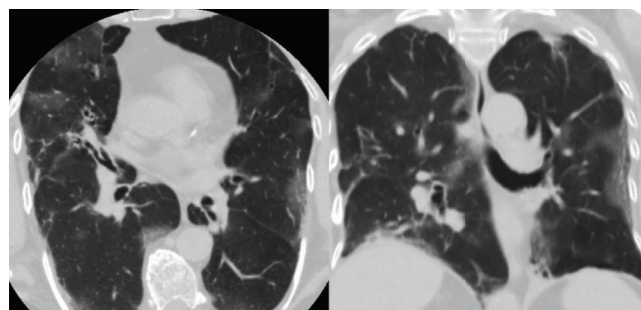


Рис. 2. КТ легких на 12-й день болезни: прогрессирование с поражением 25% паренхимы правого легкого, 5% паренхимы левого легкого

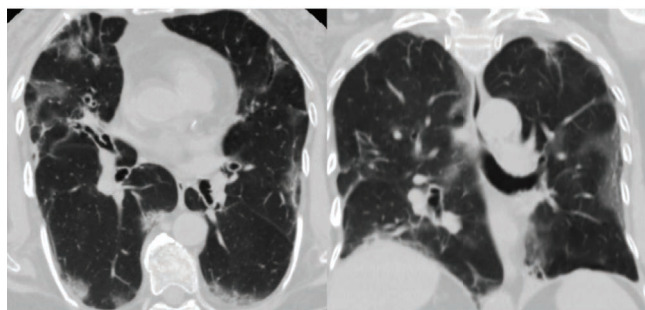


Рис. 3. КТ легких на 17-й день болезни: воспалительные интерстициальные изменения в прежнем объеме с нарастанием их интенсивности

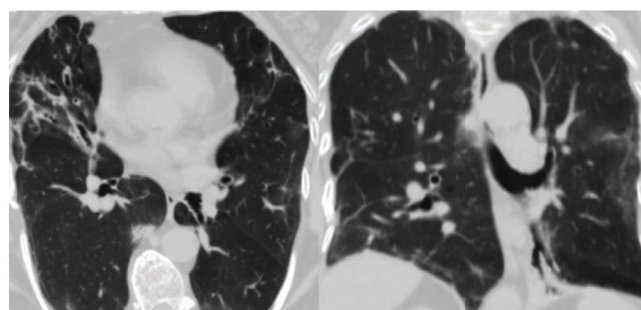


Рис. 4. КТ легких на 24-й день болезни: обратное развитие патологических изменений без свежих очагов воспалительной инфильтрации

способствовать нарушению противовирусного ответа, а также высокими уровнями ЛДГ и СРБ, что ассоциируется с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 (развитием острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболических осложнений, острого почечного повреждения) и неблагоприятного исхода [14, 15]. По данным метаанализа, снижение содержания лимфоцитов и их субпопуляций (CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, В-клетки, NK-клетки) ассоциируется с тяжелым течением COVID-19, при этом количество CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов независимо определяет исход, включая смерть, госпитализацию в отделение интенсивной терапии и выздоровление [16].

Пациентов с деплецией В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемией следует рассматривать в качестве кандидатов для введения антиковидной плазмы. Возможные механизмы ее действия включают прямую нейтрализацию вируса, блокирование проникновения или слияния вируса с клетками хозяина, контроль гиперактивации иммунной системы и гиперкоагуляции [17, 18]. Вместе с тем, несмотря на положительные результаты применения антиковидной плазмы у пациентов с COVID-19 в небольших исследованиях [7, 8, 17], в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании не выявлено значительных различий в клиническом течении COVID-19 или летальности между пациентами, получившими антиковидную плазму, и группой плацебо [19]. Сообщалось о повышении эффективности при введении антиковидной плазмы ранее 16-го дня болезни, что можно объяснять пиком вирусной нагрузки в первые 2 недели после инфицирования [20]. В собственном наблюдении антиковидная плазма была назначена через 7 дней после начала COVID-19.

Опыт применения внутривенного человеческого иммуноглобулина для лечения COVID-19 в настоящее время недостаточен. Предполагаемый механизм действия близок эффектам антиковидной плазмы и включает блокирование аутоантител, торможение активации системы комплемента, регуляцию синтеза цитокинов и соотношения субпопуляций лимфоцитов [18].

За последнее время внедрение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 открыло дополнительные возможности профилактики и лечения COVID-19 у подобных пациентов, которых следует рассматривать как приоритетную группу для их применения [21].

Для пациентов с АНЦА-СВ характерны гиперкоагуляция и риск тромбозов [22–24]; присоединение COVID-19 становится дополнительным фактором, повышающим риск тромбоэмболических осложнений [25–27], в связи с чем в представленном случае использовали интенсивную антикоагулянтную терапию. В патогенезе коагулопатии при обоих заболеваниях предполагается общий механизм, получивший название «тромбовоспаление», обусловленный гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих дисфункцию эндотелиальных клеток, образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек, патологической активацией системы комплемента, другими реакциями [24–26].

Таким образом, развитие COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих анти-В-клеточную терапию, может создавать дополнительные трудности в принятии решений по их ведению и лечению. Учитывая риск тяжелого течения COVID-19, необходим подробный анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей с первого дня болезни. Несомненно, необходимо дальнейшее совершенствование методов профилактики и лечения COVID-19 у пациентов с ИБПЗ.

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

- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. 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
- FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDATE 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;80:527–538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
- Rutherford MA, Scott J, Karabayas M, Antonelou M, Gopaluni S, Gray D, et al.; UK and Ireland Vasculitis Rare Disease Group (UKIVAS). Risk factors for severe outcomes in patients with systemic vasculitis and COVID-19: A binational, registry-based cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(9):1713–1719. doi: 10.1002/art.41728
- Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:384–391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
- Mehta P, Porter JC, Chambers RC, Isenberg DA, Reddy V. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: Where do we stand? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e589–e590. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30270-8
- Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2015–2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
- 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
- Betrains A, Godinas L, Woei-A-Jin FJSH, Rosseels W, Van Herck Y, Lorent N, et al. Convalescent plasma treatment of persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in patients with lymphoma with impaired humoral immunity and lack of neutralising antibodies. *Br J Haematol*. 2021;192(6):1100–1105. doi: 10.1111/bjh.17266
- Clark E, Guilpain P, Filip IL, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following

- therapeutic lymphocyte depletion: A report of rapid recovery. *Br J Haematol.* 2020;190(3):e154-e156. doi: 10.1111/bjh.16981
10. Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):37-46. [Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):37-46 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46
 11. Quartuccio L, Treppo E, Binutti M, Del Frate G, De Vita S. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID-19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;keab175. doi: 10.1093/rheumatology/keab175
 12. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: A cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
 13. Kant S, Morris A, Ravi S, Floyd L, Gapud E, Antichos B, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with ANCA associated vasculitis. *J Nephrol.* 2021;34(1):185-190. doi: 10.1007/s40620-020-00881-3
 14. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1722-1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073
 15. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2270-2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103
 16. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Cytometry A.* 2020;97(8):772-776. doi: 10.1002/cyto.a.24172
 17. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A propensity score-matched control study. *Nat Med.* 2020;26(11):1708-1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9
 18. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in COVID-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554
 19. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Val-lone MG, Vázquez C, et al.; PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304
 20. Wooding DJ, Bach H. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: Lessons from past coronavirus outbreaks. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1436-1446. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.005
 21. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (In Russ.)]. URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/anonsy/anonsy/news/vremennye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d/>. (Accessed: 18th August 2022).
 22. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Gadhiya KP, Lnu K, Dimech CT, Thongprayoon C, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: A metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2843-2853. doi: 10.1007/s10067-021-05589-8
 23. Hilhorst M, Winckers K, Wilde B, van Oerle R, ten Cate H, Tervaert JW. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2042-2046. doi: 10.3899/jrheum.130200
 24. Claudel SE, Tucker BM, Kleven DT, Pirkle JL Jr, Murea M. Narrative review of hypercoagulability in small-vessel vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):586-599. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.018
 25. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5-30 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
 26. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353-367 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
 27. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):239-254 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

Исхакова Э.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9792-7712>
 Сухорукова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6274-4636>
 Бадеева М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5602-5299>
 Дьякова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1366-006X>
 Лапшина С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>
 Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>
 Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (анакинра)

Е.Л. Насонов^{1,2}, З.Н. Сукмарова¹, Т.В. Попкова¹, Б.С. Белов¹

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

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

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

Поступила 25.12.2022
Принята 12.01.2023



Насонов Е.Л. – академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой



Т.В. Попкова – доктор медицинских наук, начальник отдела системных ревматических заболеваний, заведующий лабораторией системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой



З.Н. Сукмарова – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой



Б.С. Белов – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой

Перикардит – клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее частым и тяжелым осложнением острого перикардита является идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП), неблагоприятный прогноз при котором связан с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита. Патогенез перикардита связывают со сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета. Особое внимание привлекают аутовоспалительные механизмы, связанные с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 1. Стандартная терапия перикардита включает нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикоиды и иммуносупрессивные препараты. Новое направление фармакотерапии перикардита связано с применением препаратов из группы блокаторов ИЛ-1, одним из которых является анакинра (рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора), блокирующий сигнализацию ИЛ-1 β и ИЛ-1 α . Суммированы материалы многочисленных исследований, свидетельствующие о том, что анакинра является эффективным препаратом для лечения пациентов с ИРП, резистентных к стандартной терапии. Предполагается, что более широкое применение анакинры, особенно на ранних стадиях перикардита, будет не только способствовать улучшению прогноза, но и иметь значение для выделения аутовоспалительного фенотипа ИРП и разработки программ персонализированной терапии.

Ключевые слова: перикардит, идиопатический рецидивирующий перикардит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин 1, анакинра

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47–61.

PROBLEMS OF IMMUNOPATHOLOGY AND PROSPECTS FOR PHARMACOTHERAPY OF IDIOPATHIC RECURRENT PERICARDITIS: USING AN INTERLEUKIN 1 INHIBITOR (ANAKINRA)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Zulfya N. Sukmarova¹, Tatiana V. Popkova¹, Boris S. Belov¹

Pericarditis, a clinical syndrome characterized by inflammation and thickening of the pericardium, is one of the most common forms of inflammatory diseases of the cardiovascular system. The most common and severe complication of acute pericarditis is idiopathic recurrent pericarditis (IRP), which has a poor prognosis associated with the risk of cardiac tamponade and constrictive pericarditis. The pathogenesis of pericarditis is associated with a complex

interaction of environmental factors, genetic predisposition, and pathological activation of innate and acquired immunity. Autoinflammatory mechanisms associated with hyperproduction of interleukin (IL) 1 attract particular attention. Standard therapy for pericarditis includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, glucocorticoids, and immunosuppressive drugs. A new direction in the pharmacotherapy of pericarditis is associated with the use of Anakinra (a recombinant non-glycosylated analog of an IL-1 receptor antagonist), which blocks the signaling of IL-1 β and IL-1 α . The materials of numerous studies are summarized, indicating that Anakinra is an effective drug for the treatment of patients with IRI who are resistant to standard therapy. It is assumed that the wider use of Anakinra, especially in the early stages of pericarditis, will not only improve the prognosis, but also be important for the identification of the autoinflammatory phenotype of IRI and the development of personalized therapy programs.

Keywords: pericarditis, idiopathic recurrent pericarditis, immunoinflammatory rheumatic diseases, interleukin 1, anakinra

For citation: Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47–61 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61

Введение

Перикардит — клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. При наличии сопутствующего воспалительного поражения миокарда состояние определяется как «миоперикардит». По данным эпидемиологических исследований, частота острого перикардита составляет 27,7 случая на 1 000 000 человек в год, а частота госпитализаций — 5,4–26 случаев на 100 000 пациентов в год [2]. Доля пациентов с острым перикаритом составляет 6% среди пациентов в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с болями в грудной клетке.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology) выделяют следующие формы перикардита: острый перикардит; непрекращающийся (incessant) перикардит (персистирующее течение симптомов более 4–6 нед., но менее 3 мес.); рецидивирующий перикардит (обострение после бессимптомного периода через 4–6 нед.); хронический перикардит (длительность симптомов более 3 мес.) [1]. Диагностика перикардита основывается на данных клинических и инструментальных исследований и включает четыре основных критерия: 1) перикардальная боль в груди (острая, подлопаточная, усиливающаяся при дыхании, уменьшающаяся при наклонах вперед); 2) шум трения перикарда; 3) новая распространенная элевация сегмента ST (может быть различной степени выраженности и формы) или депрессия сегмента PR на электрокардиограмме; 4) перикардальный выпот (новый или нарастающий по данным любого исследования, обычно эхокардиографии (ЭХО-КГ) или рентгенографии). В большинстве случаев для установления диагноза «перикардит» достаточно двух основных критериев. Специфические лабораторные биомаркеры для характеристики воспалительной активности перикардита отсутствуют. Тем не менее, для подтверждения диагноза «перикардит» и в большей степени для оценки эффективности противовоспалительной терапии рекомендуется проводить определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [1]. У пациентов с острым перикаритом увеличение концентрации СРБ в первые 12 часов после начала симптомов отмечено в 80–96% случаев [3, 4], и у 60% пациентов в течение недели на фоне терапии происходит нормализация этого показателя [4]. Увеличение концентрации СРБ и высокий коэффициент соотношения нейтрофилов/лимфоцитов ассоциируется с риском развития тампонады перикарда [5]. У пациентов с рецидивирующим перикаритом, имеющих высокую концентрацию СРБ (>10 мг/Л),

вероятность клинического улучшения ниже, а время для достижения ремиссии больше, чем у пациентов с исходно низким уровнем СРБ [6].

Условно выделяют первичный (идиопатический) перикардит, который, однако, большинство исследователей связывают с вирусными инфекциями (вирусы Коксаки А и В, эховирус, аденовирус, вирус иммунодефицита человека, вирусы герпеса, вирус Эпштейна — Барр, вирус гриппа, цитомегаловирус, парвовирус В19 и др.) [7, 8], и вторичный перикардит, развивающийся как системное проявление (или осложнение) широкого спектра патологических состояний, в том числе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [9–11], или обусловленный разнообразными причинами (инфаркт миокарда, травма грудной клетки, почечная недостаточность, постперикардитомный синдром, злокачественные новообразования, их радиационная терапия и др.) [8]. Вирусная инфекция (обнаружение IgM-антител к предполагаемому инфекционному агенту) как причина острого перикардита достоверно подтверждается менее чем у половины пациентов [12], а молекулярное тестирование перикардальной жидкости и ткани сердца не рекомендуется, поскольку его результаты обычно не влияют на прогноз и характер терапии [1]. Поэтому термины «вирусный перикардит» и «идиопатический перикардит» предлагается использовать как синонимы, подразумевая, что последний имеет предположительно вирусную этиологию [7, 8]. Исключением является туберкулезный перикардит, который составляет 70–80% всех случаев этой патологии в развивающихся странах, и перикардит, связанный с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), частота которого при этой инфекции достигает 90%. Перикардит относится к числу характерных осложнений COVID-19 (coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), и вакцинации против этой инфекции [13–16]. У пациентов с COVID-19 развитие перикардита наблюдается в 1,5% случаев и ассоциируется с увеличением риска летальных исходов. Однако при аутопсии перикардит выявляется значительно чаще — у 20% пациентов, умерших от COVID-19 [17, 18]. Описаны единичные случаи перикардита (или миоперикардита) после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 (0,0001%).

Обычно острый перикардит характеризуется доброкачественным, самолимитирующим течением. Однако у 15–30% пациентов (6 случаев на 100 000 пациентов в год) после первого эпизода и более чем у 40% пациентов, перенесших повторное обострение [19, 20], может развиваться так называемый идиопатический рецидивирующий

перикардит (ИРП) [2], характеризующийся неблагоприятным прогнозом, связанным с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита [21]. По данным В.Ю. Мячиковой и соавт., в Российской Федерации распространенность ИРП составляет 1,1 случая на 100 000 населения [22]. К факторам риска ИРП относятся лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$), подострое течение, выраженный выпот в полости перикарда ($>20\text{ мм}$), развитие тампонады сердца, отсутствие эффекта на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение более 1 нед. и, вероятно, применение глюкокортикоидов (ГК) [23, 24].

Метод

Целью публикации является анализ результатов клинического применения анакинры при перикардите [25]. При подготовке обзора мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed) и Google Scholar, включавший все релевантные публикации до 10.01.2023. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями: (Anakinra and pericarditis), или (interleukin 1 receptor antagonist protein/administration and dosage), или (interleukin 1 receptor antagonist protein/agonists), или (interleukin 1 receptor antagonist protein/antagonists and inhibitors) и (pericarditis/chemically induced), или (pericarditis/complications), или (pericarditis therapy), или (pericarditis/immunology), или (pericarditis/prevention and control), или (pericarditis/therapy). Всего было идентифицировано 5037 статей, среди которых 148 статей были посвящены применению анакинры при перикардите. Для более детального анализа результатов применения анакинры при перикардите было отобрано 63 публикации.

Иммунопатология перикардита

Патогенез перикардита (как многих других воспалительных заболеваний) связывают со сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, составляющих основу аутоиммунных и/или аутовоспалительных болезней [26–31]. Однако в отсутствие адекватных лабораторных моделей перикардита патогенетические механизмы, лежащие в основе этой патологии, могут обсуждаться только гипотетически.

О роли генетической предрасположенности к развитию ИРП свидетельствуют семейные случаи воспаления перикарда. Например, по данным А. Brusato и G. Brambilla [32], семейные случаи ИРП имели место у 8 из 60 пациентов. Обсуждается связь между развитием ИРП и носительством определенных гаплотипов молекул главного комплекса гистосовместимости — HLA-B14, DRB1*01, HLA-A*02, HLA-Cw*07 и особенно HLA-DRB1*0202 [33].

В сыворотках пациентов с ИРП обнаруживаются перекрестно реагирующие антитела к сердцу (АСА), реагирующие с α - и β -цепями миозина, антитела к интеркалированным дискам (АИД) (ранее обнаруженные при дилатационной кардиомиопатии) и антиядерные антитела (анти-Ro/SSA, анти-La/SSB и др.) [34], характерные для ИБПЗ. Интересно, что увеличение концентрации АИД и АСА у пациентов с перикардитом коррелировало с рецидивированием и риском госпитализации. В перикардиальной жидкости

(но не в сыворотке) у пациентов с ИРП обнаружено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 и интерферона (ИФН) γ [35, 36], а у пациентов с вирусным перикардитом — фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [36]. Клиническое значение перечисленных иммунных нарушений не ясно и требует дальнейшего изучения.

В последние годы особое внимание привлекает изучение роли аутовоспалительных механизмов в развитии перикардита [37]. Напомним, что аутовоспаление, патогенетически связанное с активацией врожденного иммунитета и проявляющееся в первую очередь гиперпродукцией цитокинов семейства ИЛ-1, рассматривается как ведущий механизм патогенеза так называемых врожденных и приобретенных системных аутовоспалительных заболеваний (СAB3) у детей и взрослых [37–40]. Синтез ИЛ-1 осуществляется преимущественно миелоидными клетками и индуцируется разнообразными патогенными стимулами, определяемым как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns), взаимодействующими с паттерн-распознающими рецепторами (PRRs, pattern recognition receptors), к которым относятся мембранные Толл-подобные рецепторы (TLR) и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLR)) иммунных клеток. Биологически активная форма ИЛ-1 β образуется из крупного предшественника (про-ИЛ-1 β) за счет расщепления каспазой 1, экспрессирующейся при активации инфламмасом — макромолекулярных белковых цитоплазматических комплексов, которые подвергаются «сборке» в ответ на PAMPs и DAMPs. Мутации с приобретением функции (gain-of-function) гена *NLRP3* (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламмасы, кодирующего криопирин, ассоциируется с развитием криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС), а мутации с приобретением функции гена *MEFV* пирин инфламмасы — с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ). «Провоспалительные» свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других «провоспалительных» цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и др., самого ИЛ-1 β (за счет механизма аутоамплификации), — а также хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), матриксных металлопротеиназ, экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимуляцией гранулопоэза, активацией Th1- и Th17-типов иммунного ответа. Индуцируя синтез ИЛ-6 и простагландинов, ИЛ-1 участвует в развитии лихорадки, синтезе белков острой фазы и анемии воспаления, мышечно-скелетной боли, остеопороза, усталости, депрессии и др. Важным (хотя и косвенным) подтверждением роли аутовоспалительных механизмов в патогенезе перикардита является обнаружение гиперэкспрессии NLRP3-инфламмасы в перикарде при остром перикардите у мышей, индуцированном зимозаном [41]. Активация NLRP3-инфламмасы в различных клетках-мишенях обнаружена при широком круге ИБПЗ [42, 43], COVID-19 [44], течение которых осложняется развитием перикардита, и при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы (миокардит, атеросклеротическое поражение сосудов) [45]. Следует подчеркнуть, что взаимодействие вирусных PAMPs с PRRs, ведущее к активации NLRP3-инфламмасы и гиперпродукции ИЛ-1, составляет основу противовирусного иммунитета, в том числе к вирусам, индуцирующим развитие

перикардита [46]. В контексте аутовоспалительной природы перикардита привлекают внимание материалы сравнительного клинко-генетического анализа (секвенирование нового поколения (NGS, next generation sequencing)) пациентов с ИРП и моногенными САВЗ, включая КАПС, ССЛ, лихорадочный синдром, ассоциированный с ФНО-рецептором, синдром дефицита мевалонат киназы [47]. Изучалась распространенность мутаций генов, связанных с САВЗ, включая *MEFV* (Mediterranean fever), *MVK* (mevalonate kinase), *NLRP3*, *TNFRSF1A* (TNF receptor superfamily member 1A). Установлено, что для пациентов с ИРП характерна высокая частота ГК-зависимости, неспецифической боли в грудной клетке, хронической усталости, а также увеличение концентрации СРБ (89%) и обнаружение экстраперикардального выпота (50%). Развитие ИРП (хотя и редко) отмечено при всех моногенных САВЗ. Связи между воспалением перикарда и полиморфизмом генов *MVK*, *NLRP3* и *TNFRSF1A* не обнаружено, но у 7,8% пациентов (10 из 128) с ИРП выявлена редкая делеция *MEFV*, которая у бессимптомных носителей мутации этого гена ассоциируется с увеличением концентрации воспалительных маркеров [48]. В другом исследовании было показано, что нейтрофилы у бессимптомных гетерозиготных носителей *MEFV M694V* обладают «провоспалительной» активностью [49]. У пациентов с ССЛ мутация гена *M694V* ассоциируется с болями в грудной клетке, среди которых у 10,9% было подтверждено развитие перикардита [50], а 6% пациентов с ИРП имеют мутации гена *TNFRSF1A* [51, 52]. Все эти данные позволяют сделать важный вывод о том, что для ИРП характерны черты моногенных ИЛ-1 зависимых САВЗ. Косвенным подтверждением участия аутовоспаления в патогенезе перикардита являются

данные многочисленных клинических исследований, свидетельствующие об эффективности колхицина (блокирует полимеризацию микротрубочек в цитоплазме нейтрофилов, ведущую к подавлению миграции этих клеток в зону воспаления, и активацию NLRP3-инфламасомы) [53] и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих сигнализацию ИЛ-1 или его биологические эффекты [38, 40], как при САВЗ, так и при ИРП.

Перикардит при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

С развитием ИВРЗ связывают более 20% случаев ИРП [54]. По материалам национальной базы данных госпитализированных пациентов (National Inpatients Sample Database, США) (более 100 000 000 пациентов), у 17515 (12,2%) из них был диагностирован ИРП. С поправкой на потенциальные факторы риска развитие ИРП статистически значимо ассоциировалось с системной красной волчанкой (СКВ) (отношение шансов (OR, odds ratio) – 3,671; $p < 0,001$), системной склеродермией ССД (OR=3,615; $p < 0,001$), синдромом Шёгрена (OR=1,631; $p = 0,013$), тиреоидитом Хашимото (OR=2,504; $p < 0,001$) [55].

Данные, касающиеся частоты развития перикардита при ИВРЗ, суммированы в таблице 1.

При ревматоидном артрите (РА) развитие перикардита имеет место у 30% пациентов, ассоциируется с тяжестью заболевания, гиперпродукцией ревматоидных факторов, антител к циклическим цитрулинированным белкам и может быть первым проявлением РА [78].

При СКВ перикардит развивается у 11–54% пациентов (обычно в период обострения) [79] и ассоциируется

Таблица 1. Частота перикардита при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Заболевания	Частота
Ревматоидный артрит [56]	Перикардит – 10% Выпот в перикарде – 30%
Системная красная волчанка [57]	Перикардит – 25% Выпот в перикарде – 50%
Системная склеродермия [58]	Перикардит – 1,9–9% Выпот в перикарде – 15–72%
Синдром Шёгрена [59]	Перикардит – около 30%
Смешанное заболевание соединительной ткани [60]	Перикардит – 10–30%
Идиопатические воспалительные миопатии [61]	Взрослые: перикардит – 4–25% Дети: перикардит – 12–15%, чаще при антисинтетазном синдроме
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [61, 62]	Выпот в перикарде (ЭХО-КГ) – 6–7%
Гранулематоз с полиангиитом [63–65]	Перикардит – 5%
Микроскопический полиангиит [66]	Перикардит – 6%
Узелковый полиартериит [67, 68]	Перикардит – 5–6%
Синдром Кавасаки [69, 70]	Перикардит – 3–16%
Болезнь Бехчета [71]	Перикардит – менее 5%
Саркоидоз сердца [72]	Перикардит – менее 5%
Болезнь Стилла взрослых [73]	Перикардит – 3,1–17% Тампонада перикарда при синдроме активации макрофагов – 15,8%
Ювенильный системный идиопатический артрит [74, 75]	Перикардит – 10% Выпот в перикарде (ЭХО-КГ) – 30–36%
Семейная средиземноморская лихорадка [50, 76]	Перикардит – 2–30%
Периодический синдром, ассоциированный с ФНО-рецептором [77]	Перикардит – 7%

Примечание: ЭХО-КГ – эхокардиография; ФНО – фактор некроза опухоли

с увеличением риска летальных исходов. Перикардит (наряду с плевритом) входит в число диагностических критериев СКВ [80]. Имеются данные о связи между развитием перикардита (или полисерозита) при СКВ и носительством генов, вовлеченных в регуляцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета. К ним относятся мутации промоторного участка гена манноза-связывающего лектина (участвует в реакциях приобретенного иммунитета), ассоциирующегося с низким уровнем этого белка [81] и с полиморфизмом гена *TRAF3IP1* (TRAF3 interacting protein 1), который регулирует ген *Act1* (actin) [82]. По данным других исследований, при СКВ развитие перикардита ассоциируется с носительством определенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) *MIR1279* (MicroRNA 1279) — rs1463335, который в свою очередь связан с низким уровнем *TRAF3IP2* [83, 84]. В рамках изучения связи полиморфизма этих генов с риском перикардита была обнаружена положительная ассоциация с генными вариантами *PTPN2* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2) (rs2542151) и *STAT4* (signal transducer and activator of transcription 4) (rs7574865) и протективная роль *ATG16L1* (autophagy related 16 like 1) (rs2241880). В целом носительство определенных SNP *MIR1279*, *STAT4*, *TRAF3IP2* и *PTPN2* ассоциируется с 14%-м риском развития перикардита при СКВ. Кроме того, имеются данные о связи между перикардитом и геном лептина (rs2071045 вариант) [85] и мутацией гена *MEFV* [86]. С развитием перикардита при СКВ также ассоциируется носительство HLA-DRB1*07, а полиморфизмы UTR-3 (untranslated region) HLA-G, напротив, оказывают протективный эффект [87, 88]. Имеются данные о риске развития перикардита при ювенильной СКВ и снижении числа копий генов C4-компонента комплемента (C4, C4A, C4B) [89]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с острым перикардитом и ИРП отмечается выраженное увеличение концентрации CEACAM (carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1), не характерное для перикардита у пациентов с СКВ, в то время как у пациентов с СКВ и ППС отмечено увеличение концентрации MICA (MHC class I chain related protein), ассоциирующийся с риском рецидивов перикардита [90].

Применение анакинры при перикардите

Общие подходы к фармакотерапии перикардита, включающие применение НПВП, колхицина, ГК и иммуносупрессивных препаратов, рассмотрены в серии обзоров [91–95]. Особое внимание в последние годы привлечено к ГИБП, механизмы действия которых направлены на блокирование связывания ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 (анакинра) или эффектов самого ИЛ-1 (канакинумаб и рилонацепт) [96–98].

Основное внимание уделено анализу эффективности и безопасности одного из наиболее часто применяемых препаратов этой группы — анакинры (Кинерет; Swedish Orphan Biovitrum) [99–103], которая представляет собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию ИЛ-1 β и ИЛ-1 α [104, 105]. Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 г., когда препарат был зарегистрирован для лечения РА, а в дальнейшем криопирин-ассоциированных периодических синдромов и синдрома DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist).

С момента регистрации и по настоящее время накапливаются данные, касающиеся применения анакинры по незарегистрированным (off-label) показаниям для лечения широкого круга САВЗ и гипервоспалительных синдромов, в патогенезе которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов [98, 105].

Материалы, касающиеся результатов применения анакинры при ИРП, суммированы в таблице 2.

Эффективность анакинры при перикардите была впервые продемонстрирована в 2009 г. у 3 детей с ГК-зависимым ИРП и признаками системного воспаления (выраженное увеличение концентрации СРБ) [106]. На фоне лечения отмечены быстрое исчезновение симптомов перикардита, нормализация СРБ и других острофазовых белков, возможность снижения дозы или отмены ГК. В течение 6 месяцев наблюдения ни у кого из пациентов не отмечено обострения заболевания. В 2012 г. появились данные об успешном применении анакинры у взрослых пациентов с ИРП, резистентным к терапии (включая терапию ГК) [107]. В 2015 г. применение анакинры было включено в рекомендации ESC для лечения перикардита (уровень доказательности IIb/C) в качестве 3-й линии терапии у пациентов с ИРП при неэффективности НПВП, колхицина и ГК [1]. В дальнейшем были получены данные, свидетельствующие о более высокой эффективности терапии анакинрой по сравнению с колхицином [126]. Об этом свидетельствуют данные многоцентрового когортного исследования, включавшего 110 пациентов детского возраста с ИРП (89,1%) вследствие ППС (9,1%) и ССЛ (0,9%). Среди них 80,9% пациентов получали лечение НПВП, 64,8% — ГК, 61,8% — колхицином, 15,5% — анакинрой; длительность наблюдения составила в среднем 60 мес. Риск рецидивов у пациентов, получавших ГК, была выше (93,2 в год), чем у пациентов без ГК (45,2 в год). Терапия колхицином ассоциировалась со снижением риска рецидивов с 3,74 до 1,37 в год, терапия анакинрой — с 4,29 до 0,14 в год. Особый интерес представляют материалы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) AIRTRIP (The Anakinra — Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis) [127], по данным которого, на фоне лечения анакинрой рецидивы перикардита имели место у 2 из 11 пациентов с ИРП, в то время как в группе плацебо — у 9 из 10 пациентов ($p < 0,001$). Различий в частоте рецидивов у пациентов, получавших монотерапию анакинрой в сравнении с комбинированной терапией анакинрой и колхицином, не отмечено. По данным многоцентрового наблюдательного когортного исследования IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) [128], включавшего 224 пациента (средний возраст 46 лет) с различными формами ИРП: идиопатический (75%), постперикардиотомный (13%), аутоиммунный (9%), аутовоспалительный (2%), радиационный (0,7%), травматический (0,3%), — на фоне лечения анакинрой (средняя длительность 6 мес.) снизились частота рецидивов — с 2,33 до 0,39 пациенто-лет (с 1 рецидива за 157 дней до 1 рецидива за 939 дней), число госпитализаций в ОИТ (на 91%), госпитализаций (на 86%), случаев использования ГК (с 80 до 27%). 135 пациентов прекратили прием анакинры. Отмечено статистически значимое уменьшение времени до рецидива перикардита на фоне анакинры по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Через 18 мес. в группе пациентов, получавших анакинру, у 74% отсутствовали рецидивы; через 3 года 43% пациентов находились в ремиссии, у 29% развился только один рецидив. Имеются данные об эффективности анакинры у пациентов с ИРП, резистентных к лечению канакинумабом [110].

Таблица 2. Эффективность анакинры при идиопатическом рецидивирующем перикардите

Авторы	n	Характеристика пациентов	Терапия анакинрой	Результаты
Клинические наблюдения				
Picco P. et al. [106]	3	Дети с ИРП (>1 рецидива)	1–1,25 мг/кг/сут. (9–90 дней)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; рецидив (через 2 мес.) после прекращения лечения; исчезновение признаков перикардита после возобновления терапии анакинрой
Vassilopoulos D. et al. [107]	3	Пациенты с ИРП (>6 рецидивов) и ГК-зависимостью	100–150 мг/сут. (6 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; у 2 пациентов после отмены анакинры развилось обострение; у 1 пациента сохранялась ремиссия после отмены анакинры (>15 мес.)
Scott I.C. et al. [108]	2	ИРП, ГК-зависимый, колхицин-резистентный; неэффективность МТ и ЭТЦ	100 мг/сут. (2 года)	1-я пациентка: отмена ГК, при отмене анакинры рецидив перикардита, подавленный при возобновлении лечения анакинрой и колхицином в течение 18 мес. 2-й пациент: отмена ГК, быстрая положительная динамика симптомов перикардита; после отмены анакинры отсутствие рецидивов (5 лет наблюдения)
Camacho-Lovillo M. et al. [109]	1	ИРП	2 мг/кг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; рецидив через 1 мес. после прекращения лечения анакинрой, при возобновлении терапии – отсутствие рецидивов в течение 3 лет
Theodoropoulou K. et al. [110]	1	Ребенок 11 лет с ИРП, ГК-зависимостью	2 мг/кг/сут.	Отсутствие рецидивов, отмена ГК; обострение при переключении с анакинры на канакинумаб
Scardapane A. et al. [111]	1	ИРП	0,7 мг/кг/сут. (10 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; отсутствие рецидивов в течение 12 мес. после отмены лечения анакинрой
Murias Losa S. et al. [112]	4	ИРП	2–4 мг/кг/сут. (18 мес. – 5 лет)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; отмена ГК; у 2 пациентов – рецидив через 1 мес. после отмены терапии анакинрой
Tomelleri A. et al. [113]	1	ИРП на фоне болезни Эрдгейма – Честера, безуспешность перикардального окна	100 мг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита (в течение 2 сут.), значительное уменьшение выпота в полости перикарда, отсутствие рецидивов
Rodriguez-Gonzalez M. et al. [114]	1	Ребенок 13 лет с ИРП, резистентным к колхицину и ГК-зависимым	1 мг/кг/сут. (3 мес.)	Отмена анакинры (через 1 мес.); возобновление терапии через 4 мес.; медленное снижение дозы до 1 мг/кг/сут. 1 раз в 2 нед.; в течение 26 мес. отсутствие рецидивов
Dagan A. et al. [115]	7	Резистентный ИРП (>6 рецидивов); НЛР на фоне длительного применения ГК, НПВП, колхицина; неэффективность хотя бы 1 препарата (АЗА, МТ, ГК, внутривенный иммуноглобулин)	100 мг/сут. (20 (5–34) мес.)	Отсутствие рецидивов РП; отмена ГК (4 пациента), снижение дозы ГК ≤5 мг/сут. (3 пациента)
Saad Shaukat M.H. et al. [116]	1	Перикардит после постановки водителя ритма, резистентный к ГК и колхицину	100 мг/сут. (3 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; отсутствие рецидивов в течение 4 мес. наблюдения
Wohlford G.F. et al. [117]	5	Острый перикардит (3 сут. после манифестации)	100 мг/сут. (однократно)	Контроль боли в грудной клетке (в течение 6 ч)
Signa S. et al. [118]	2	Дети с ИРП, ГК-зависимым и рефрактерным к канакинумабу	1 мг/кг/сут. (24 мес.)	Отсутствие рецидива РП и уменьшение ГК-зависимости
Sicignano L.L. et al. [119]	1	Экссудативно-констриктивный перикардит у пациента 87 лет со стафилококковым сепсисом	100 мг/сут. (5 сут) с переходом на колхицин 1 мг/сут.	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита (2 сут.), отсутствие рецидивов
Thallapally V.K. et al. [120]	1	ИРП на фоне подагры, резистентный к колхицину и ГК	100 мг/сут. (4 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, нормализация СРБ (в течение 2 нед.); после отмены анакинры – отсутствие рецидивов (4 мес.)
Karadeniz H. et al. [121]	1	ИРП на фоне COVID-19, резистентный к колхицину и индометацину	100 мг/сут. в течение 7 дней	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита
Perna F. et al. [122]	1	Экссудативный перикардит после вакцинации против COVID-19, рецидивировавший после перикардоцентеза	100 мг/сут. (6 мес.); ибупрофен и колхицин 0,5 мг/сут. (6 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, снижение концентрации СРБ (в течение 3 сут.), отсутствие рецидивов в течение 3 мес. наблюдения

Авторы	n	Характеристика пациентов	Терапия анакинрой	Результаты
Наблюдательные исследования				
Lazaros G. et al. [123]	10	ИРП	100–150 мг/сут. (6 мес.) затем снижение дозы (6 мес.)	Отсутствие рецидивов в период лечения анакинрой; после отмены анакинры рецидив у 7 пациентов
Finetti M. et al. [124]	15	Многоцентровое ретроспективное исследование ИРП (12 детей, 3 взрослых), резистентный к ГК и колхицину	1,3 мг/кг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, отмена ГК; при ежедневном введении анакинры отсутствие рецидивов У 6 из 14 пациентов на фоне снижения дозы анакинры развился рецидив, контролирующийся при возобновлении лечения анакинрой; через 39 мес. у 95% – снижение частоты обострений
Jain S. et al. [125]	13	ИРП, рефрактерный к НПВП, колхицину, ГК, МТ, МФМ, АЗА и ГХ	100 мг/сут. (24,2 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита у 12 пациентов; отмена или снижение дозы ГК (<5 мг/сут.); по завершении исследования у 2 пациентов отмена анакинры, 11 пациентов продолжили лечение анакинрой (50 мг/сут. или 50 мг/2 сут.)
Imazio M. et al. [126]	110	Многоцентровое когортное исследование ИРП (дети, средний возраст 13 лет), идиопатический или вирусный (89,1%); ППС (9,1%); ССЛ (0,9%)	100 мг/сут. (n=12)	Снижение частоты обострения с 4,29/год до 0,14/год ($p<0,05$)
Контролируемые и многоцентровые когортные исследования				
Brucato A. et al. [127] AIRTRIP	21	ИРП (>3 рецидивов), повышение концентрации СРБ, резистентность к колхицину и ГК	2 мг/кг/сут. (макс. – 100 мг/сут.) в течение 2 мес; рандомизация на 2 группы – анакинра или плацебо (6 мес. или до развития рецидива)	В группе плацебо рецидив у 9 из 10 пациентов (в среднем через 72 дня); в группе анакинры – у 2 из 11 пациентов (в среднем через 76,5 дня)
Imazio M. et al. [128] IRAP	224	ИРП, резистентный к ГК и колхицину (75% – идиопатический)	100 мг/сут. 6 (3–12) мес.)	Снижение частоты рецидивов перикардита (в 6 раз; 2,33–0,39 пациенто-лет), госпитализаций в ОИТ (в 11 раз; 1,08–0,10 пациенто-лет), госпитализаций (в 7 раз; 0,99–0,13 пациенто-лет), снижение приема ГК (с 80 до 27%; $p<0,001$)
Andreis A. et al. [129]	39	Когортное исследование ИРП или непрекращающийся перикардит; ГК-зависимость, резистентность к колхицину; исходная частота рецидивов – 2,76 обострения/пациенто-лет; средняя продолжительность заболевания – 12 мес.	100 мг/сут. (в среднем 6 мес.) с постепенным снижением дозы	КП у 8 из 39 пациентов (20%); у 5 пациентов – полное исчезновение признаков констрикции (в течение 1,2 мес.); у 3 (37%) пациентов с КП отмечена хронизация, потребовавшая перикардэктомии (в течение 2,8 мес.). Возникновение КП у 11 (28%) пациентов из группы с непрекращающимся течением; снижение или отмена ГК (95%), НПВП (98%), лечение колхицином (74%)
Lopalco G. et al. [130]	49	Полисерозит (перикардит, плеврит, перитонит), средняя длительность – 23 года	100 мг/сут. (12 мес.)	У 84,5% пациентов разрешение серозита, снижение СОЭ и СРБ (через 3 мес.); эффект сохранялся 12 мес.; отмена ГК (86,5%) через 12 мес.

Примечание: ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; ЭТЦ – этанерцепт; НПР – нежелательная лекарственная реакция; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АЗА – азатиоприн; ГХ – гидроксихлорохин; РП – рецидивирующий перикардит; AIRTRIP – The Anakinra – Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis; СРБ – С-реактивный белок; МФМ – микрофенолата мофетил; ППС – постперикардитомный синдром; ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка; IRAP – International Registry of Anakinra for Pericarditis; ОИТ – отделение интенсивной терапии; КП – констриктивный перикардит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Эффективность анакинры при ИРП подтверждена в серии систематических обзоров и метаанализов [131–133]. Согласно метаанализу S. Avondo и соавт. [133], применение анакинры (и рилонацепта) ассоциировалось со снижением рецидивирования перикардита по сравнению с плацебо (78% и 10% соответственно; относительный риск (RR, relative risk) – 0,14; 95%-й доверительный интервал

(95% ДИ): 0,05–0,35; $p<0,001$). На фоне лечения колхицином (9 исследований) снижение частоты рецидивов имело место у 34% пациентов (в группе стандартной терапии – у 17% пациентов). Сходные данные получены М. Imazio и соавт. [132], включивших в метаанализ 7 исследований ингибиторов ИЛ-1 (анакинра и рилонацепт) при ИРП. Средний возраст пациентов составил 42 года (60% – женщины),

длительность наблюдения составила 14 мес. Применение ингибиторов ИЛ-1 ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты рецидивов (RR=0,06; 95% ДИ: 0,03–0,14), но и с увеличением риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) по сравнению с контролем (OR=5,38; 95% ДИ: 2,08–13,92): в первую очередь, инъекционных реакций (36,6% и 0% соответственно), инфекций (25,5% и 7,3% соответственно). Однако нарастания частоты тяжелых НЛР не фоне лечения ингибиторами ИЛ-1 не наблюдалось. Отмечен быстрый (в течение 24 ч) эффект анакинры при остром перикардите [117], а также при экссудативно-констриктивном рецидивирующем перикардите (РП) [134, 135]. По данным проспективного когортного исследования, включающего 39 пациентов (средний возраст 42 года) с РП (20% – с констриктивным перикардитом), резистентных к ГК и колхицину [129], терапия анакинрой у 68% пациентов привела к полному исчезновению признаков перикардиальной констрикции (в течение 1,2 мес.), и только 3 пациентам потребовалась перикардэктомия. Потенциальным показанием для назначения анакинры является наличие ИРП, возникающего после инфаркта миокарда и травматического повреждения перикарда [136]. В исследовании IRAP отмечена сходная эффективность анакинры при всех формах перикардита [128].

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют об эффективности анакинры при перикардите у пациентов с ИВРЗ (табл. 3)

Продemonстрирована эффективность анакинры у пациента с РА с тяжелым экссудативно-констриктивным РП, резистентным к лечению НПВП, ГК и колхицином [137]. Анакинра официально зарегистрирована для лечения РА и рассматривается как эффективный препарат для лечения данного заболевания, хотя и несколько уступающий другим ГИБП [142]. Следует подчеркнуть, что в патогенезе РА обсуждается участие аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов [143]. Можно полагать, что перикардит

может быть «маркером» аутовоспалительного компонента патогенеза РА, что в перспективе расширяет возможности персонализированной терапии тяжелых (difficult-to-treat) пациентов [105, 144, 145]. Представляет интерес применение анакинры при РП, развившемся при СКВ, который рецидивировал несмотря на ГК и иммуносупрессивную терапию и успешно контролировался анакинрой (в комбинации с ГК и колхицином) [143]. Примечательно, что при СКВ наблюдается увеличение сывороточной концентрации ИЛ-1 β , коррелирующее с активностью заболевания [146, 147]. В отдельных клинических наблюдениях установлена эффективность лечения анакинрой у пациентов с перикардитом как осложнением гранулематоза с ангиитом и болезни Стилла взрослых. По данным М.Н. Shaukat и соавт. [141], лечение анакинрой по поводу ИРП проводилось пациентам с различными иммуновоспалительными заболеваниями, включая РА ($n=3$), недифференцированное заболевание соединительной ткани ($n=3$), СКВ ($n=1$), антифосфолипидный синдром ($n=1$) и болезнь Стилла взрослых ($n=1$). Установлено, что введение анакинры в комбинации со стандартной терапией (ГК и колхицин) позволяет эффективно контролировать симптомы перикардита.

Получены данные об эффективности анакинры у пациентов с полисерозитом (идиопатическим или вследствие ревматических заболеваний), недостаточно контролирующимся НПВП и ГК [130], на фоне которой у 84,5% пациентов произошло разрешение серозита, снижение СОЭ и СРБ (в течение 3 мес.) и сохранение эффекта (в течение 12 мес.). У 49% пациентов удалось отменить терапию ГК (через 3 мес.), а у 86,5% пациентов – через 12 мес.

Как уже отмечалось, перикардит является характерным проявлением COVID-19 [13–16]. Имеются данные об успешном применении анакинры у пациентки с COVID-19, осложненным перикардитом, резистентным к ГК и колхицину [121].

Таблица 3. Эффективность анакинры при перикардите у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Авторы	<i>n</i>	Характеристика пациентов	Терапия анакинрой	Комментарий
Schatz A. et al. [137]	1	Экссудативно-констриктивный РА, осложнившийся тампонадой, резистентный к колхицину, НПВП, ГК	100 мг/сут. (3 мес.); лефлуномид 20 мг/сут.	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита и сердечной недостаточности; отсутствие рецидивов в течение 14 мес. после прекращения терапии анакинрой
Oson A.J. et al. [138]	1	Перикардит при болезни Стилла взрослых	100 мг/сут. в комбинации с ГК в/в 60 мг	Снижение объема перикардиального выпота; нормализация лабораторных показателей; ремиссия (2 нед. – 2 мес.)
Cafarelli F. et al. [139]	1	Перикардит при СКВ, рефрактерный к терапии АЗА, ЦФ, МФМ, ЦсА, белимумабом, в комбинации с колхицином и преднизолоном 25 мг/сут.	100 мг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, нормализация температуры тела и СРБ, снижение дозы ГК до 2,5 мг/сут.
Ahmed T. et al. [140]	1	Перикардит при гранулематозе с полиангиитом; резистентность к ГК и колхицину	100 мг/сут.	Положительная динамика симптомов перикардита; ремиссия в течение 1,5 лет
Shaukat M.H. et al. [141]	12	Одноцентровое ретроспективное исследование пациентов с ИРП, включавшее пациентов с ИВРЗ (группа контроля – 22 пациента, получавших стандартную терапию ГК и колхицину) (см. текст)	100 мг/сут.	Положительная динамика симптомов перикардита у всех пациентов, получавших анакинру и у 6 (54,1%) из 22 пациентов, получавших стандартную терапию ($p=0,04$); скорость развития улучшения: 3,75 дня на анакинре и 5,63 дня на стандартной терапии ($p=0,08$). Отсутствие рецидивов: 100% пациентов с терапией анакинрой, 40,9% пациентов со стандартной терапией ($p=0,009$)

Примечание: РА – ревматоидный артрит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; в/в – внутривенно; СКВ – системная красная волчанка; АЗА – азатиоприн; ЦФ – циклофосфан; МФМ – микофенолата мофетил; ЦсА – циклоспорин А; СРБ – С-реактивный белок; ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

Лечение анакиной редко сопровождается тяжелыми НЛР, развитие которых обычно не приводит к необходимости отмены препарата. Наиболее частыми НЛР у пациентов, получавших лечение анакиной по поводу перикардита, были инъекционные реакции (38–44%), миалгии и артралгии (6%), увеличение концентрации печеночных ферментов (3%), нейтропения (1%), респираторные инфекции и инфекции мягких тканей (3%) [128]. Временное прерывание лечения анакиной из-за НЛР потребовалось только у 3% пациентов. Частота НЛР на фоне лечения анакиной у пациентов с перикардитом сходна с таковой при лечении анакиной других ИВРЗ [98].

Обсуждение

Анакина является эффективным препаратом для лечения пациентов с РП (как идиопатическим, так и связанным с ИВРЗ), резистентных к стандартной терапии НПВП, ГК и колхицином. Примечательно, что запланированное РПКИ анакины при ИРП было преждевременно завершено по этическим соображениям, поскольку у пациентов, получавших анакину, уже в течение первых 24 ч отмечалась выраженная положительная динамика симптомов перикардита по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими плацебо [148].

Официально зарегистрированная стартовая дозы анакины у взрослых, подростков и детей составляет 1–2 мг/кг/сут. подкожно. Поскольку биодоступность анакины не зависит от массы тела, коррекция дозы не требуется [149]. Однако у пациентов с почечной недостаточностью отмечено увеличение периода полувыведения анакины (до 7,15 часа), что диктует необходимость титрования дозы [150]. Перед назначением анакины необходимо провести лабораторное обследование: общий анализ крови, печеночные ферменты, функция почек, профиль липидов (мониторинг через 3 и 6 мес.), — а также скрининг на туберкулезную инфекцию (согласно локальным рекомендациям). Противопоказаниями для назначения анакины являются активный гепатит В, С, ВИЧ, туберкулез.

В спектре перикардитов основным показанием для применения анакины является ИРП, соответствующий трем основным критериям: наличие документированных эпизодов острого перикардита; бессимптомные периоды (интервал 4–6 нед.); рецидивирование воспаления перикарда, соответствующее критериям острого перикардита [1]. Однако пациенты с предполагаемым ИРП, имеющие выраженные хронические боли в грудной клетке, могут не вполне соответствовать этим критериям [151]. В отсутствии чувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров перикардита особое значение для выявления воспаления перикарда придает магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (T2-режим, исследование с гадолинием) обладающей чувствительностью 73% и специфичностью 99% для диагностики РП [152]. Назначение анакины следует обсуждать в первую очередь у пациентов с ИРП, резистентных к терапии НПВП и колхицином (острый перикардит — 3 мес., первый рецидив в пределах 6 мес.), имеющих увеличение концентрации СРБ и/или признаки воспаления перикарда по данным МРТ [1, 94]. По данным исследования IRAP [128], введение анакины в дозе 100 мг/сут. в течение 3 мес. с последующей отменой при наличии стойкого эффекта позволяет контролировать риск рецидивирования

перикардита у большинства пациентов. Можно предположить, что недостаточная эффективность анакины в отношении контролирования воспаления перикарда у некоторых пациентов связана с неадекватно низкой дозой препарата, не позволяющей эффективно нейтрализовать биологическую активность ИЛ-1, а развитие рецидивов — с преждевременным прекращением лечения. Установлено, что при внутривенном введении анакины максимальная концентрация (C_{max}) в плазме выше и достигается быстрее (T_{max}), чем при подкожном введении. Имеются данные об эффективности высоких доз анакины (до 10 мг/кг/сут.) в виде внутривенных инфузий у пациентов, «не отвечающих» на подкожное введение стандартных доз препарата [153]. По нашему мнению, учитывая быстрый (в течение 24 ч) и мощный эффект анакины, превосходящий эффект НПВП и колхицина, у пациентов с высокой воспалительной активностью, прогрессированием гемодинамических нарушений, риском тампонады сердца, а также имеющих противопоказания, высокий риск НЛР и плохую переносимость НПВП, колхицина и ГК, следует обсуждать возможность более раннего назначения препарата уже при первом рецидиве перикардита. Как уже отмечалось, выраженное увеличение концентрации СРБ ассоциируется со снижением эффективности стандартной терапии [6]. Данные о высокой частоте ГК-зависимости, риске рецидивов и развитии НЛР [23, 154], более в грудной клетке, хронической усталости, серозита, персистирующего увеличения концентрации СРБ [47] на фоне применения ГК свидетельствуют о целесообразности поиска альтернативных подходов к интенсификации терапии ИРП, наиболее обоснованным из которых, несомненно, является применение блокаторов ИЛ-1, наиболее изученным в терапии перикардита из зарегистрированных на сегодня в РФ является анакина. Следует также иметь в виду потенциальную возможность положительного влияния лечения анакиной на поздние проявления перикардита (фиброзная перестройка, адгезивный и констриктивный компоненты). Представляется актуальной разработка прогностической модели эффективности терапии ингибиторами ИЛ-1 в зависимости от исходной концентрации СРБ (и, вероятно, других биомаркеров активности воспаления) и выраженности воспаления перикарда по данным МРТ [155].

Предварительный алгоритм применения анакины при РП представлен на рисунке 1 [94, в собственной модификации].

В целом анализ клинического полиморфизма и предполагаемых иммунных механизмов патогенеза перикардита позволяет условно выделить клинические фенотипы этой патологии [156]: фенотип, связанный с аутовоспалением (лихорадка, серозит, выраженное увеличение концентрации острофазовых белков), при котором особенно показано назначение анакины (и других ингибиторов ИЛ-1); фенотип с относительно умеренным увеличением воспалительных биомаркеров, обнаружением аутоантител и развитием клинических проявлений, характерных для ИВРЗ (артралгии, сухой синдром, феномен Рейно, увеит и др.); фенотип с подострым течением перикардита, умеренной воспалительной активностью и отсутствием аутоиммунных нарушений, при котором для выявления перикардиального воспаления необходимо использование чувствительных методов визуализации, в первую очередь МРТ. В перспективе в дополнение к генетическому тестированию и идентификации

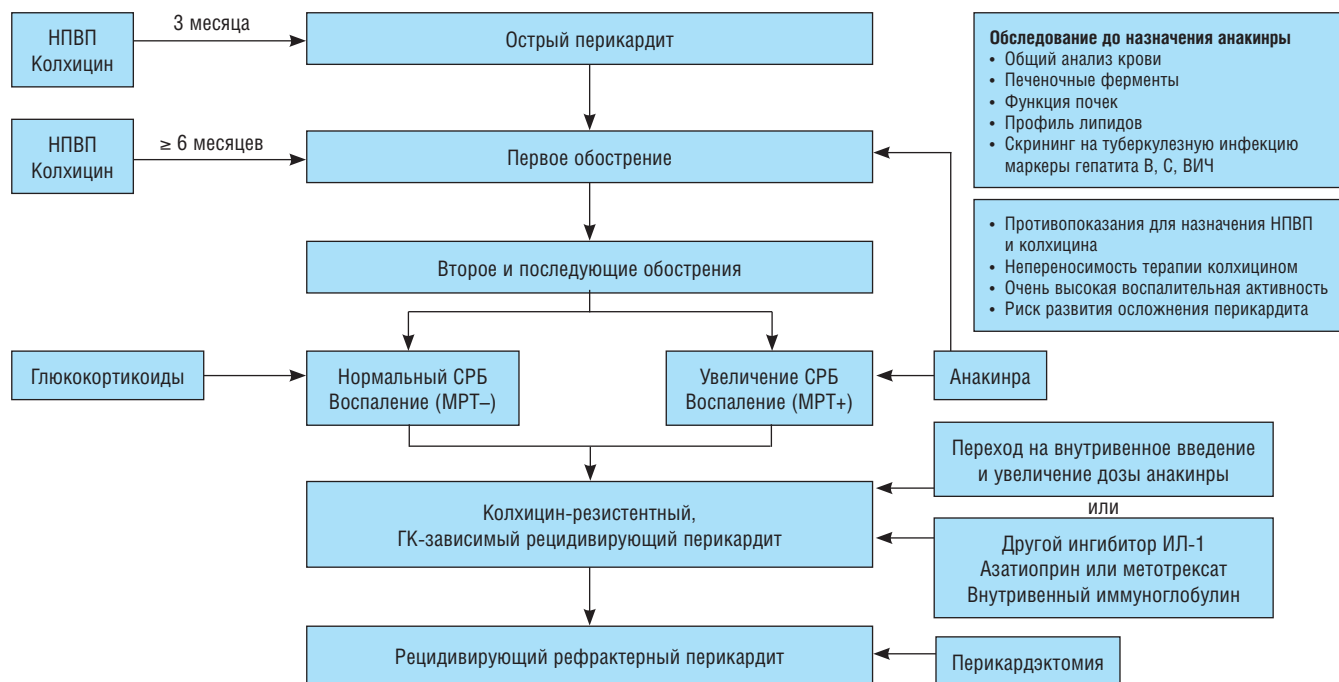


Рис. 1. Алгоритм фармакотерапии перикардита: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СРБ – С-реактивный белок; МРТ – магнитно-резонансная томография; ГК – глюкокортикоиды; ИЛ-1 – интерлейкин 1

новых чувствительных и специфичных биомаркеров воспаления перикарда накопление опыта применения анакинры не только будет способствовать улучшению прогноза у пациентов с ИРП, но и создаст предпосылки для более строгого выделения аутовоспалительного фенотипа, а следовательно, и разработки программ персонализированной терапии этой патологии.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной

поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают позицию авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Klein A, Cremer P, Kontzias A, Furqan M, Forsythe A, Crotty C, et al. Clinical burden and unmet need in recurrent pericarditis: A systematic literature review. *Cardiol Rev*. 2022;30(2):59-69. doi: 10.1097/CRD.0000000000000356
- Mager A, Hammer Y, Ofek H, Kedmi I, Iakobishvili Z, Kornowski R. Prognostic and diagnostic significance of serum high-sensitivity C-reactive protein level in patients with acute idiopathic pericarditis. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(11):747-751.
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Dominelli A, Natale G, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: Implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation*. 2011;123(10):1092-1097. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986372
- Yılmaz F, Yılmaz FK, Karagöz A, Yıldırım A, Gunes HM, Akbas RB, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting acute pericarditis outcomes. *Acta Cardiol*. 2022;77(5):422-430. doi: 10.1080/00015385.2021.1951998
- Kumar AK, Yesilyaprak A, Furqan MM, Jain V, Montane B, Imazio M, et al. Prognostic value of inflammatory markers in idiopathic recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(16):1644-1645. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.016
- Brucato A, Imazio M, Cremer PC, Adler Y, Maisch B, Lazaros G, et al. Recurrent pericarditis: Still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med*. 2018;13(6):839-844. doi: 10.1007/s11739-018-1907-x
- Lazarou E, Tsioufis P, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Lazaros G. Acute pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(8):905-913. doi: 10.1007/s11886-022-01710-8
- Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):142. doi: 10.1007/s11886-020-01415-w
- Sen G, Gordon P, Sado DM. Cardiac manifestations of rheumatological disease: A synopsis for the cardiologist. *Heart*. 2021;107(14):1173-1181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316460
- Белов БС, Тарасова ГМ. Перикардиты в ревматологии: современные клинико-диагностические аспекты и вопросы терапии. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):26-30. [Belov BS, Tarasova GM. Pericarditis in rheumatology: Modern clinical and diagnostic aspects

- and treatment aspects. Lecture. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):26-30 (In Russ.)). doi: 10.26442/20751753.2020.1.200060
12. Rey F, Delhumeau-Cartier C, Meyer P, Genne D. Is acute idiopathic pericarditis associated with recent upper respiratory tract infection or gastroenteritis? A case-control study. *BMJ Open*. 2015; 5(11):e009141. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009141
13. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, Imazio M, Klein AL. Pericardial diseases in COVID-19: A contemporary review. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):90. doi: 10.1007/s11886-021-01519-x
14. Ghantous E, Szekely Y, Lichter Y, Levi E, Taieb P, Banai A, et al. Pericardial involvement in patients hospitalized with COVID-19: Prevalence, associates, and clinical implications. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e024363. doi: 10.1161/JAHA.121.024363
15. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(2):410-422. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0
16. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA*. 2021;326(12):1210-1212. doi: 10.1001/jama.2021.13443
17. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: A multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827-3835. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664
18. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: A post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4
19. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1208536
20. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9936):2232-2237. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
21. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, Tan CD, Rodriguez ER, Imazio M, et al. Complicated pericarditis: Understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2311-2328. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.785
22. Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):72-77. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1475
23. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, Ierna S, Demarie D, Ghisio A, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation*. 2007;115(21):2739-2744. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662114
24. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, Tan CD, Rodriguez ER, Imazio M, et al. Complicated pericarditis: Understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2311-2328. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.785
25. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160
26. Maestroni S, Di Corato PR, Cumetti D, Chiara DB, Ghidoni S, Priscarac L, et al. Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):60-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.023
27. Assayag M, Abbas R, Chanson N, Perozziello A, Ducrocq G, Alexandra JF, et al. Diagnosis of systemic inflammatory diseases among patients admitted for acute pericarditis with pericardial effusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(11):875-880. doi: 10.2459/JCM.0000000000000576
28. Blank N, Lorenz HM. Idiopathic pericarditis – an autoinflammatory disease? *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(5):18. doi: 10.1007/s11926-019-0820-2
29. Bizzi E, Trotta L, Pancrazi M, Nivuroi M, Giosia V, Matteucci L, et al. Autoimmune and autoinflammatory pericarditis: Definitions and new treatments. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(9):128. doi: 10.1007/s11886-021-01549-5
30. Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, Imazio M, Lopalco A, Emmi G, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(5):265-274. doi: 10.1016/j.tcm.2020.04.006
31. Brucato A, Brambilla G. Recurrent idiopathic pericarditis: Familial occurrence. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):529. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.06.012
32. Lazaros G, Karavidas A, Spyropoulou M, Tsiachris D, Halapas A, Zacharoulis A, et al. The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. *Cardiology*. 2011;118(1):55-62. doi: 10.1159/000324309
33. Caforio AL, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Gherardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: Evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*. 2010;96(10):779-784. doi: 10.1136/hrt.2009.187138
34. Pankuweit S, Wädlich A, Meyer E, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz*. 2000;25(8):748-754. doi: 10.1007/pl00001993
35. Ristić AD, Pankuweit S, Maksimović R, Moosdorf R, Maisch B. Pericardial cytokines in neoplastic, autoreactive, and viral pericarditis. *Heart Fail Rev*. 2013;18(3):345-353. doi: 10.1007/s10741-012-9334-y
36. Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in pericardial disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):157. doi: 10.1007/s11886-021-01589-x
37. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-1018. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
38. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1): 60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
39. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
40. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: Biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-463. doi: 10.1038/s41584-022-00797-1
41. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, Mezzaroma E, Carbone S, Narayan P, et al. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137-150. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.11.016
42. Jiang Q, Wang X, Huang E, Wang Q, Wen C, Yang G, et al. Inflammasome and its therapeutic targeting in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;12:816839. doi: 10.3389/fimmu.2021.816839
43. Zhang Y, Yang W, Li W, Zhao Y. NLRP3 inflammasome: Checkpoint connecting innate and adaptive immunity in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;12:732933. doi: 10.3389/fimmu.2021.732933
44. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: The first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):165-176. doi: 10.1038/s41590-021-01091-0

45. Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, Yang K, Sokolova M, Halvorsen BE, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;7(1):84-98. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.08.006
46. Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochem Pharmacol.* 2021;183:114316. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114316
47. Peet CJ, Rowczenio D, Omoyinmi E, Papadopoulou C, Mapalo BRR, Wood MR, et al. Pericarditis and autoinflammation: A clinical and genetic analysis of patients with idiopathic recurrent pericarditis and monogenic autoinflammatory diseases at a national referral center. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(11):e024931. doi: 10.1161/JAHA.121.024931
48. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746-750. doi: 10.1093/rheumatology/kei279
49. Stoler I, Freytag J, Orak B, Unterwalder N, Henning S, Heim K, et al. Gene-dose effect of MEFV gain-of-function mutations determines *ex vivo* neutrophil activation in familial Mediterranean fever. *Front Immunol.* 2020;11:716. doi: 10.3389/fimmu.2020.00716
50. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, Yildiz I, Yildirim ZN, Turunc G, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:59. doi: 10.1186/s12969-015-0057-1
51. Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Iacoponi F, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: Results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(7):525-531. doi: 10.1007/s00392-012-0422-8
52. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):818-823. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.002
53. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183-190. [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
54. Golder G, Garraud C, Sifuentes AA, Wassif H, Jain V, Klein AL. Autoimmune pericarditis: Multimodality imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(11):1633-1645. doi: 10.1007/s11886-022-01785-3
55. Al-Khadra Y, Darmoch F, Moussa Pacha H, Soud M, Kaki AM, Alraies MC. P5341 Autoimmune disease association with pericardial diseases: An analysis of the national inpatient sample. *Eur Heart J.* 2018;39(Suppl 1):ehy566.P5341. doi: 10.1093/eurheartj/ehy566.P5341
56. Corrao S, Messina S, Pistone G, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Heart involvement in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2031-2038. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057
57. Kruzliak P, Novak M, Piler P, Kovacova G. Pericardial involvement in systemic lupus erythematosus: Current diagnosis and therapy. *Acta Cardiol.* 2013;68(6):629-633. doi: 10.1080/ac.68.6.8000011
58. Rangarajan V, Matiasz R, Freed BH. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: Recent progress. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(6):574-584. doi: 10.1097/BOR.0000000000000439
59. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas LI, Kitas GD, Daoussis D. Primary Sjögren's syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):447-454. doi: 10.2174/1570161118666200129125320
60. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S, et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):326-330. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.079
61. Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open.* 2016;2(2):e000291. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000291
62. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): Monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1011-1017. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531
63. Thompson GE, Bourne MH Jr, Casal Moura M, Baqir M, Cartin-Ceba R, Makol A, et al. Pleuritis and pericarditis in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Chest.* 2021;160(2):572-581. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.049
64. Pagnoux C, Guillemin L. Cardiac involvement in small and medium-sized vessel vasculitides. *Lupus.* 2005;14(9):718-722. doi: 10.1191/0961203305lu2207oa
65. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al.; European Vasculitis Study Group. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):542-548. doi: 10.1002/art.33361
66. Nguyen Y, Pagnoux C, Karras A, Quémener T, Maurier F, Hamidou M, et al.; French Vasculitis Study Group. Microscopic polyangiitis: Clinical characteristics and long-term outcomes of 378 patients from the French Vasculitis Study Group Registry. *J Autoimmun.* 2020;112:102467. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102467
67. Sönmez HE, Armağan B, Ayan G, Barut K, Batu ED, Erden A, et al. Polyarteritis nodosa: Lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;117(2):52-56.
68. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al.; French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):616-626. doi: 10.1002/art.27240
69. Liu FF, Liu HH, Qiu Z, Wang JJ, Samadli S, Wu Y, et al. Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(4):e13210. doi: 10.1111/eci.13210
70. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):86-92. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.619
71. Geri G, Wechsler B, Thi Huong DL, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: A series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):25-34. doi: 10.1097/MD.0b013e3182428f49
72. Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, Gustafsson F, Rossing K, Bundgaard H, et al. Long-term adverse cardiac outcomes in patients with sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(7):767-777. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.038
73. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004
74. Koca B, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapcopur O. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):137-142. doi: 10.1007/s00296-016-3534-z
75. Ciancia S, Cappella M, De Fanti A, Iughetti L. Perimyocarditis as first sign of systemic onset juvenile idiopathic arthritis treated successfully with anakinra: A case-based review. *Acta Biomed.* 2020;91(4):ahead of print. doi: 10.23750/abm.v91i4.9093
76. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: An echocardiographic study. *Chest.* 1982;81(5):592-595. doi: 10.1378/chest.81.5.592

77. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12):2160-2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184
78. El Hasbani G, Masri BK, Rebeiz AG, Uthman I. Recurrent pericarditis as an initial presentation of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2020;133(2):e50-e51. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.038
79. Dein E, Douglas H, Petri M, Law G, Timlin H. Pericarditis in lupus. *Cureus*. 2019;11(3):e4166. doi: 10.7759/cureus.4166
80. 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. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
81. Jakab L, Laki J, Sallai K, Temesszentandrás G, Pozsonyi T, Kalabay L, et al. Association between early onset and organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and a down-regulating promoter polymorphism in the MBL2 gene. *Clin Immunol*. 2007;125(3):230-236. doi: 10.1016/j.clim.2007.08.020
82. Perricone C, Ciccacci C, Ceccarelli F, Di Fusco D, Spinelli FR, Cipriano E, et al. TRAF3IP2 gene and systemic lupus erythematosus: Association with disease susceptibility and pericarditis development. *Immunogenetics*. 2013;65(10):703-709. doi: 10.1007/s00251-013-0717-6
83. Ciccacci C, Perricone C, Politi C, Rufini S, Ceccarelli F, Cipriano E, et al. A polymorphism upstream MIR1279 gene is associated with pericarditis development in systemic lupus erythematosus and contributes to definition of a genetic risk profile for this complication. *Lupus*. 2017;26(8):841-848. doi: 10.1177/0961203316679528
84. Ciccacci C, Perricone C, Ceccarelli F, Rufini S, Di Fusco D, Alessandri C, et al. A multilocus genetic study in a cohort of Italian SLE patients confirms the association with STAT4 gene and describes a new association with HCP5 gene. *PLoS One*. 2014;9(11):e111991. doi: 10.1371/journal.pone.0111991
85. Li HM, Zhang TP, Leng RX, Li XP, Wang DG, Li XM, et al. Association of leptin and leptin receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *J Cell Mol Med*. 2017;21(9):1732-1741. doi: 10.1111/jcmm.13093
86. Erer B, Cosan F, Oku B, Ustek D, Inanc M, Aral O, et al. MEFV gene variations in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):93-96. doi: 10.3109/14397595.2013.854049
87. Barcat D, Guérin V, Ryman A, Constans J, Vernhes JP, Vergnes C, et al. Thrombophilia and thrombosis in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):1016-1017. doi: 10.1136/ard.62.10.1016
88. Lucena-Silva N, de Souza VS, Gomes RG, Fantinatti A, Muniz YC, de Albuquerque RS, et al. HLA-G 3' untranslated region polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus in 2 Brazilian populations. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1104-1113. doi: 10.3899/jrheum.120814
89. Pereira KM, Faria AG, Liphau BL, Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):869-873. doi: 10.1093/rheumatology/kev436
90. Markel G, Imazio M, Koren-Morag N, Galore-Haskel G, Schachter J, Besser M, et al. CEACAM1 and MICA as novel serum biomarkers in patients with acute and recurrent pericarditis. *Oncotarget*. 2016;7(14):17885-17895. doi: 10.18632/oncotarget.7530
91. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: New and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):99-105. doi: 10.1038/nrcardio.2015.115
92. Hagerty T, Kluge MA, LeWinter MM. Recurrent pericarditis: A stubborn opponent meets new treatments in 2022. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(8):915-923. doi: 10.1007/s11886-022-01719-z
93. Vecchié A, Del Buono MG, Mauro AG, Cremer PC, Imazio M, Klein AL, et al. Advances in pharmacotherapy for acute and recurrent pericarditis. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(6):681-691. doi: 10.1080/14656566.2022.2054327
94. Kumar S, Khubber S, Reyalden R, Agrawal A, Cremer PC, Imazio M, et al. Advances in imaging and targeted therapies for recurrent pericarditis: A review. *JAMA Cardiol*. 2022;7(9):975-985. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2584
95. Melendo-Viu M, Marchán-Lopez Á, Guarch CJ, Roubín SR, Abu-Assi E, Meneses RT, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating pharmacologic therapies for acute and recurrent pericarditis. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Feb 5:S1050-1738(22)00024-X. doi: 10.1016/j.tcm.2022.02.001
96. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633-652. doi: 10.1038/nrd3800
97. Mistry A, Savic S, van der Hilst JCH. Interleukin-1 blockade: An update on emerging indications. *BioDrugs*. 2017;31(3):207-221. doi: 10.1007/s40259-017-0224-7
98. 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
99. Lo Presti S, Elajami TK, Reyalden R, Anthony C, Imazio M, Klein AL. Emerging therapies for recurrent pericarditis: Interleukin-1 inhibitors. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19):e021685. doi: 10.1161/JAHA.121.021685
100. Abadie BQ, Cremer PC. Interleukin-1 antagonists for the treatment of recurrent pericarditis. *BioDrugs*. 2022;36(4):459-472. doi: 10.1007/s40259-022-00537-7
101. Cheema AH, Chaludiya K, Khalid M, Nwosu M, Konka S, Agyeman WY, et al. Efficacy of anakinra in pericarditis: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(10):e29862. doi: 10.7759/cureus.29862
102. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, LeWinter M, Abbate A, Brucato A, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: A primer for cardiologists. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2946-2957. doi: 10.1093/eurheartj/ehab452
103. Correia ETO, Dos Santos Barbetta LM, de Almeida JPCL, Mesquita ET. Anakinra in recurrent pericarditis: Current evidence on clinical use, effectiveness, and safety. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):42-49. doi: 10.1097/FJC.0000000000000839
104. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs*. 2002;16(4):303-311. doi: 10.2165/00063030-200216040-00005
105. 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
106. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): An unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):264-248. doi: 10.1002/art.24174
107. Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis C, Vasileiou P, Stefanidis C, Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol*. 2012;160(1):66-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.086
108. Scott IC, Hajela V, Hawkins PN, Lachmann HJ. A case series and systematic literature review of anakinra and immunosuppression in idiopathic recurrent pericarditis. *J Cardiol Cases*. 2011;4(2):e93-e97. doi: 10.1016/j.jccase.2011.07.003
109. Camacho-Lovillo M, Mendez-Santos A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1293-1294. doi: 10.1007/s00246-013-0663-y
110. Theodoropoulou K, von Scheven-Gête A, Bressieux-Deguel-dre S, Prsa M, Angelini F, Boulos T, et al. A case of corticoster-

- oid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):155. doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P155
111. Scardapane A, Brucato A, Chiarelli F, Breda L. Efficacy of an interleukin-1 β receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(8):1989-1991. doi: 10.1007/s00246-012-0532-0
112. Murias Loza S, García-Guereta Silva L, Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba A. Eficacia de anakinra como tratamiento de la pericarditis recurrente [Efficacy of anakinra as a treatment for recurrent pericarditis]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88(4):223-224. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.05.002
113. Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, D'Aliberti T, Tresoldi M, et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim-Chester disease. *Front Immunol*. 2018;9:1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233
114. Rodriguez-Gonzalez M, Ruiz-Gonzalez E, Castellano-Martinez A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis in children: Case report and literature review. *Cardiol Young*. 2019;29(2):241-243. doi: 10.1017/S1047951118002020
115. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):627-631. doi: 10.1016/j.autrev.2019.01.005
116. Saad Shaukat MH, Shabbir MA, Mookherjee S, Peredo-Wende R. Successful use of anakinra for colchicine-intolerant, corticosteroid-dependent recurrent pericarditis secondary to post-cardiac injury syndrome after pacemaker placement. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e229117. doi: 10.1136/bcr-2018-229117
117. Wohlford GF, Buckley LF, Vecchié A, Kadariya D, Markley R, Trankle CR, et al. Acute Effects of interleukin-1 blockade using Anakinra in patients with acute pericarditis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):50-52. doi: 10.1097/FJC.0000000000000847
118. Signa S, D'Alessandro M, Consolini R, Miniaci A, Bustaffa M, Longo C, et al. Failure of anti interleukin-1 β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):51. doi: 10.1186/s12969-020-00438-5
119. Sicignano LL, Massaro MG, Savino M, Rigante D, Gerardino L, Manna R. Early introduction of anakinra improves acute pericarditis and prevents tamponade in Staphylococcal sepsis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1391-1394. doi: 10.1007/s11739-020-02627-2
120. Thallapally VK, Gupta S, Gundepalli SG, Nahas J. Use of Anakinra in steroid dependent recurrent pericarditis: A case report and review of literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(4):543-546. doi: 10.1080/20009666.2021.1933716
121. Karadeniz H, Yamak BA, Özger HS, Sezenöz B, Tufan A, Emmi G. Anakinra for the treatment of COVID-19-associated pericarditis: A case report. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):883-885. doi: 10.1007/s10557-020-07044-3
122. Perna F, Verecchia E, Pinnacchio G, Gerardino L, Brucato A, Manna R. Rapid resolution of severe pericardial effusion using anakinra in a patient with COVID-19 vaccine-related acute pericarditis relapse: A case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(4):ytac123. doi: 10.1093/ehjcr/ytac123
123. Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, Antonatou K, Stefanadis C, Pectasides D, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2215-2217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205990
124. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, Meini A, Breda L, Alessio M, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr*. 2014;164(6):1425-1431.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.065
125. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, Hayes SN, Klarich KW, Cooper LT, et al. Effectiveness and safety of Anakinra for management of refractory pericarditis. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1277-1279. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.047
126. Imazio M, Brucato A, Pluymaekers N, Breda L, Calabri G, Cantarini L, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents: A multicentre cohort study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(9):707-712. doi: 10.2459/JCM.0000000000000300
127. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, et al. Effect of Anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-1912. doi: 10.1001/jama.2016.15826
128. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):956-964. doi: 10.1177/2047487319879534
129. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. *Heart*. 2020;106(20):1561-1565. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316898
130. Lopalco G, Venerito V, Brucato A, Emmi G, Giacomelli R, Cauli A, et al. Anakinra effectiveness in refractory polyserositis: An Italian multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2022;89(2):105299. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105299
131. Affas Z R, Rasool B Q, Sebastian S A, Affas RS, Mohamadhtahr SK et al. Rilonacept and Anakinra in Recurrent Pericarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2022; 14(11): e31226. doi:10.7759/cureus.31226
132. Imazio M, Andreis A, Piroli F, Lazaros G, Gattorno M, Lewinter M, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021 Mar 18;heartjnl-2020-318869. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318869
133. Avondo S, Andreis A, Casula M, Biondi-Zoccai G, Imazio M. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Pain Medicine*. 2021;63(3):314-323. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04263-4
134. Lazaros G, Vasileiou P, Danias P, Koutsianas C, Vlachopoulos C, Tousoulis D, et al. Effusive-constrictive pericarditis successfully treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):945.
135. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di Lenarda A, Gattorno M, Lopalco G, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: A role for IL-1 receptor antagonism. *Intern Emerg Med*. 2018;13(4):475-489. doi: 10.1007/s11739-018-1842-x
136. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):648-652. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.052
137. Schatz A, Trankle C, Yassen A, Chipko C, Rajab M, Abouzaki N, et al. Resolution of pericardial constriction with Anakinra in a patient with effusive-constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. 2016;223:215-216. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.131
138. Ocon AJ, Kwiatkowski AV, Peredo-Wende R, Blinkhorn R. Adult-onset Still's disease with haemorrhagic pericarditis and tamponade preceded by acute Lyme disease. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018225517. doi: 10.1136/bcr-2018-225517
139. Cafarelli F, Coladonato L, Lopalco G, Cacciapaglia F, Cantarini L, Iannone F. Successful treatment with anakinra of refractory pericarditis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:227.
140. Ahmed T, Meredith D, Klein AL. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) complicated by pericarditis: Our experience of two cases and comparative review of literature. *CASE (Phila)*. 2021;5(2):126-136. doi: 10.1016/j.case.2020.11.008
141. Shaukat MH, Singh S, Davis K, Torosoff M, Peredo-Wende R. Efficacy of anakinra for idiopathic and non-idiopathic pericarditis refractory or intolerant to conventional therapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(8):888-892. doi: 10.1177/2048872619886309

142. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD005121. doi: 10.1002/14651858.CD005121
143. McGonagle D, Watah A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
144. Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: Current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
145. 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
146. Rashad NM, Soliman MH, El-Shal A, Said D, Samir GM. Effect of interleukin-1 β gene polymorphisms on clinicopathological features and disease activity of systemic lupus erythematosus. *Egypt J Intern Med*. 2019;31:235-242. doi: 10.4103/ejim.ejim_92_18
147. Rus V, Atamas SP, Shustova V, Luzina IG, Selaru F, Magder LS, et al. Expression of cytokine- and chemokine-related genes in peripheral blood mononuclear cells from lupus patients by cDNA array. *Clin Immunol*. 2002;102(3):283-290. doi: 10.1006/clim.2001.5182
148. Treatment of acute pericarditis with anakinra. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224585> (Accessed: DD August 2022).
149. Yang BB, Gozzi P, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects of heavier vs. lighter body weights. *Clin Transl Sci*. 2019;12:371-378. doi: 10.1111/cts.12622
150. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(1):85-94. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00094-8
151. Kumar A, Sato K, Verma BR, Ala CK, Betancor J, Yzeiraj E, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement helps identify patients with ongoing recurrences of pericarditis. *Open Heart*. 2018;5(2):e000944. doi: 10.1136/openhrt-2018-000944
152. Imazio M, Pivetta E, Palacio Restrepo S, Sormani P, Pedrotti P, Quarta G, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2020;125(1):146-151. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.026
153. Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: When dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20974858. doi: 10.1177/1759720X20974858
154. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demicheli B, Ferro S, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: High versus low doses: A nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-671. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
155. Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, Alraies MC, Benatti R, Schuster A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):e003125. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003125
156. Tombetti E, Giani T, Brucato A, Cimaz R. Recurrent pericarditis in children and adolescents. *Front Pediatr*. 2019;7:419. doi: 10.3389/fped.2019.00419

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Сукмарова З.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7858-7820>
Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, О.А. Головина¹, А.С. Авдеева¹

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

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала

Тимошенко, 15

³ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»

107023, Российская Федерация, Москва,

ул. Большая Семёновская, 38

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

²Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

³Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek22@rambler.ru

Contacts: Tatiana Beketova, tvbek22@rambler.ru

Поступила 05.04.2021

Принята 12.01.2023

В зависимости от эпитопной специфичности антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и наличия или отсутствия гранулематозной воспалительной реакции пациенты с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (СВ) демонстрируют вариабельность клинического течения и прогноза заболевания, что определяет необходимость выделения клинико-иммунологических фенотипов АНЦА-СВ и персонализированного подхода к лечению. Особенностью микроскопического полиангиита (МПА) с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе (МП) является относительно высокая частота поражения легких в манифестную фазу болезни с возможностью развития интерстициального фиброза легких. Представлен случай интерстициального фиброза легких при МПА с гиперпродукцией антител к МП и ревматоидного фактора. Обсуждаются данные литературы и подчеркнута важность включения АНЦА-СВ в круг диагностического поиска у пациентов с дебютом интерстициальной пневмонии и ранним артритом. При этом требуется планомерное обследование пациентов для выявления патогномоничных клинических признаков АНЦА-СВ, а также его вариантов, протекающих бессимптомно. Иммунологическое обследование с обязательным определением эпитопной специфичности АНЦА следует выполнять до назначения иммуносупрессантов. Рассматриваются возможности терапии, включая применение ритуксимаба, микофенолата мофетила и нинтеданиба.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный системный васкулит, микроскопический полиангиит, антитела к миелопероксидазе, интерстициальный фиброз легких, ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Для цитирования: Бекетова ТВ, Головина ОА, Авдеева АС. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):62–69.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL VARIANTS OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: A LOOK AT THE PULMONARY FIBROSIS IN MICROSCOPIC POLYANGIITIS WITH ANTI-MYELOPEROXIDASE ANTIBODIES AND RHEUMATOID FACTOR. LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATION

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Oksana A. Golovina¹, Anastasia S. Avdeeva¹

Depending on the epitope specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and the presence or absence of a granulomatous inflammation. Patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) show variability in clinical manifestations and prognosis depending on the epitope specificity of ANCA and the presence or absence of granulomatous inflammation. In this regard, it is important to identify the clinical and immunological phenotypes of AAV and a personalized approach to treatment. Microscopic polyangiitis (MPA) with antibodies to myeloperoxidase (aMPO) has a relatively high incidence of lung involvement and pulmonary fibrosis. We present our own clinical case of pulmonary fibrosis in MPA with aMPO and rheumatoid factor. Literature data are discussed. In cases of early arthritis and interstitial pneumonia, the possibility of AAV should be considered, a detailed examination is necessary to identify pathognomonic signs of AAV, including asymptomatic ones. Before prescribing immunosuppressants, the epitope specificity of ANCA should be determined. Treatment with rituximab, mycophenolate mofetil and nintedanib is discussed.

Key words: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, anti-myeloperoxidase antibody, pulmonary fibrosis, rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide

For citation: Beketova TV, Golovina OA, Avdeeva AS. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis with anti-myeloperoxidase antibodies and rheumatoid factor. Literature review and own observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):62–69 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-62-69

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к тяжелым аутоиммунным заболеваниям с полиорганным поражением и сохраняют свое значение как одна из важнейших проблем практической ревматологии. Эта группа заболеваний включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), которые объединяются ключевой патогенетической ролью АНЦА и преимущественным поражением сосудов мелкого калибра (капилляров, артериол, венул, мелких артерий) и характеризуются сложными патогенетическими механизмами с вариабельностью эпитопной специфичности АНЦА к протеиназе 3 (ПР3) или миелопероксидазе (МП) [1–3].

В зависимости от эпитопной специфичности АНЦА и наличия или отсутствия гранулематозной воспалительной реакции больные АНЦА-СВ демонстрируют вариабельность клинического течения и прогноза заболевания [2–5], что определяет необходимость выделения клинико-иммунологических фенотипов АНЦА-СВ и персонализированного подхода к лечению. Особенностью МПА с гиперпродукцией антител к МП является относительно высокая частота поражения легких в манифестную фазу болезни с возможностью развития интерстициального фиброза легких в исходе альвеолита [5–19]. При этом легочный фиброз может предшествовать развитию других

проявлений МПА со средним интервалом 13 (5–120) месяцев [8–11, 19]. Вместе с тем в клинической практике возможность такого варианта АНЦА-СВ недооценивается. Кроме того, у 30–50% пациентов с активным АНЦА-СВ в сыворотке крови может присутствовать ревматоидный фактор (РФ) [5, 20–27], описаны случаи МПА с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [5, 21–23], что имеет большое клиническое значение, поскольку может способствовать ошибочной диагностике ревматоидного артрита (РА) с поражением легких. Представляем случай интерстициального фиброза легких при МПА с гиперпродукцией антител к МП и РФ.

Пациентка, 79 лет, страдающая стенокардией, гипертонической болезнью, микролитиазом, рефлюкс-эзофагитом и остеоартритом (узелки Гебердена и Бушара), в сентябре 2018 г. отметила повышение температуры тела до 38 °С, появление непродуктивного кашля, одышку при физической нагрузке (ходьба более 10 м), общую слабость. По месту жительства предполагали острый бронхит, назначали антибактериальную терапию – без эффекта. Отмечалась высокая воспалительная активность с увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ) до 109 мг/л, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – до 65 мм/ч. При компьютерной томографии (КТ) в легких были выявлены двусторонние интерстициальные изменения (рис. 1а), косвенные признаки легочной гипертензии.

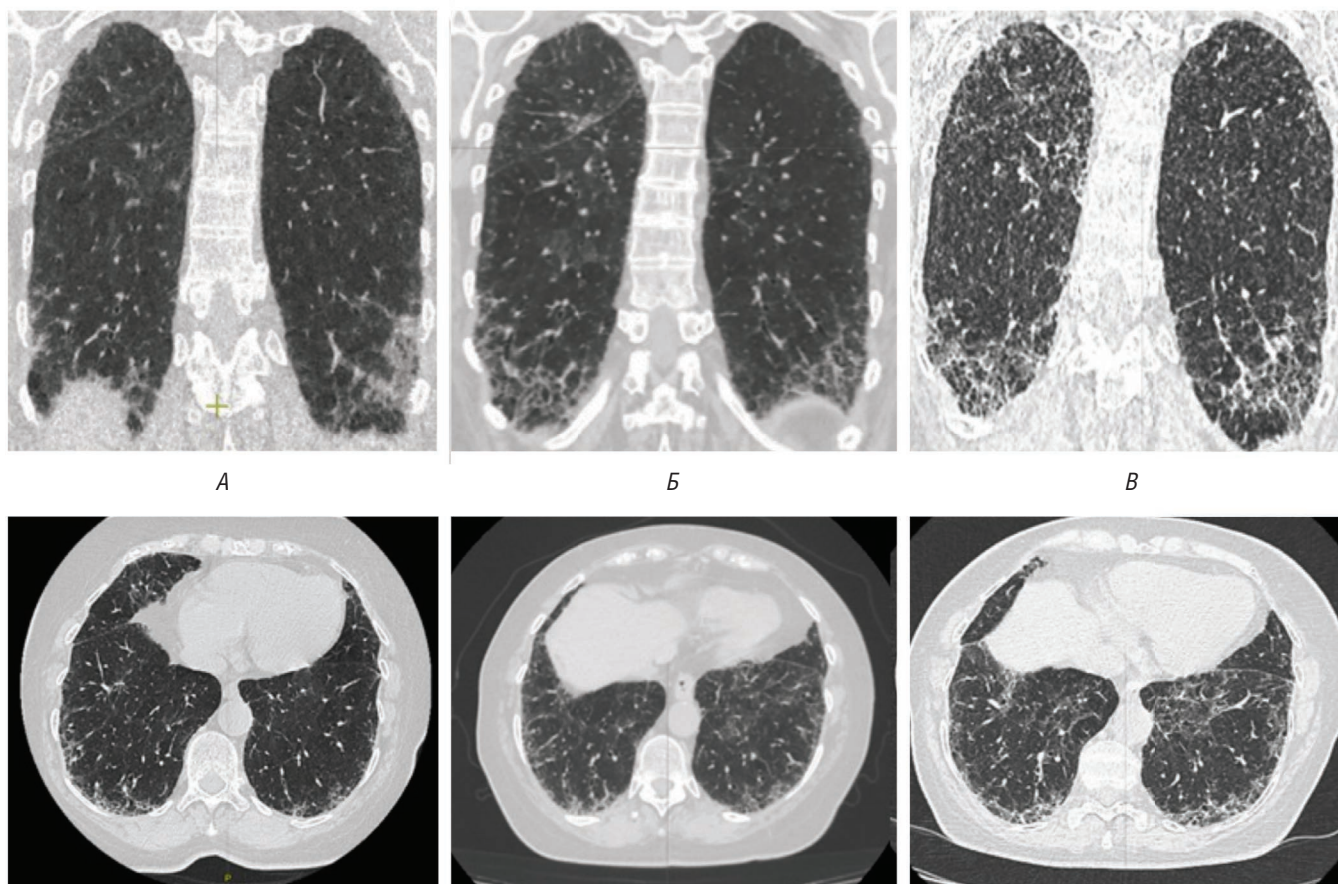


Рис. 1. Прогрессирование интерстициального фиброза легких у пациентки с микроскопическим полиангиитом в динамике по данным компьютерной томографии: А – дебют заболевания (октябрь 2018 г.); Б – отрицательная динамика изменений в легких на фоне лечения низкими дозами метипреда (март 2019 г.); В – дальнейшее прогрессирование легочного фиброза на фоне отмены метипреда (февраль 2020 г.)

По данным эхокардиографии выявлено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 30 мм рт. ст. При спирометрии отмечены рестриктивно-обструктивные вентиляционные нарушения с умеренным снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Был диагностирован идиопатический фиброзирующий альвеолит, назначено лечение метипредом 16 мг/сут. с положительным эффектом в виде исчезновения кашля и уменьшения общей слабости. В декабре 2018 г. сохранялась одышка, при иммунологическом обследовании выявлена гиперпродукция РФ — 94,3 МЕ/мл. АЦЦП и АНЦА не обнаружены; антинуклеарные антитела — 1/160. Начато снижение дозы метипреда, к февралю 2019 г. — до 2,5 мг/сут. Через 1 месяц при повторной КТ отмечено распространение участков фиброза (рис. 1б). В сентябре 2019 г. метипред был отменен. Беспокоили стартовые боли в коленных и локтевых суставах. Диагностирована катаракта, глаукома. В октябре 2019 г. выявлено снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) — 56% от должных значений; СРБ — 7 мг/л.

В январе 2020 г. консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: при обследовании на фоне отмены метипреда в сыворотке крови обнаружены антитела к МП 10,3 ед./мл, РФ 17,9 МЕ/мл. АЦЦП, антитела к PR3, Jo1, базальной мембране клубочков не выявлены. Диагностирован МПА; возобновлено лечение метипредом по 8 мг/сут.; назначен микофенолата мофетил (ММФ) 1 г/сут. Вскоре пациентка была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При КТ органов грудной клетки отмечено дальнейшее прогрессирование изменений в легких (рис. 1в) с нарушением архитектоники легочной ткани за счет двусторонней диффузной фиброзно-цирротической трансформации в виде обеднения и перераспределения легочного рисунка, уплотнения интерстиция с участками «матового стекла» вдоль утолщенных внутридольковых и междольковых интерстициальных септ, с наиболее выраженными изменениями в базально-вентральных отделах легких, где сформированы зоны деформации паренхимы по типу «сотового легкого» с многочисленными центрилобулярными и панлобулярными буллами, мелкими внутрилегочными кистами и цилиндрическими тракционными бронхоэктазами. По данным эхокардиографии отмечено прогрессирование легочной гипертензии (СДЛА=40 мм рт. ст), утолщение листков перикарда. При КТ придаточных пазух носа выявлена картина очагового утолщения слизистой правой верхнечелюстной пазухи (рис. 2), без клинических признаков синусита. При рентгенографии суставов кистей и стоп картина умеренно выраженного околосуставного остеопороза с кистовидными просветлениями костной ткани, сужение суставных щелей с наличием множественных краевых эрозий, остеофиты межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей, плюсне-фаланговых суставов стоп. В анализе мочи по Нечипоренко отмечена эритроцитурия до 4800 в 1 мл; протеинурия отсутствовала; креатинин крови 82 мкмоль/л. При ультразвуковом исследовании почек конкременты не определялись; микролиты до 3 мм.

Принимая во внимание прогрессирующий интерстициальный фиброз легких в сочетании с возможными начальными признаками поражения почек, верхних дыхательных путей и иммунологической активностью МПА, а также существенные ограничения для применения стандартной



Рис. 2. Компьютерная томография придаточных пазух носа пациентки: утолщение слизистой правой верхнечелюстной пазухи (февраль 2020 г.)

иммуносупрессивной терапии и эскалации дозы метипреда, обусловленные высоким риском инфекционных, сердечно-сосудистых и офтальмологических осложнений и остеопороза, в феврале 2020 г. назначена анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (в декабре 2020 г. суммарная доза составила 1,5 г) на фоне лечения метипредом (8 мг/сут.) и ММФ (1 г/сут.) с удовлетворительной переносимостью. Отмечены стабилизация самочувствия пациентки, стойкое отсутствие эритроцитурии, нормализация уровня СРБ и АНЦА, без положительной динамики по данным КТ легких в декабре 2020 г. В связи с прогрессированием фиброза легких на фоне проводимой индукционной терапии планируется присоединение нинтеданиба.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении у пациентки 79 лет интерстициальный фиброз легких стал манифестным и основным проявлением МПА, ассоциировался с гиперпродукцией антител к МП и РФ. Следует обратить внимание, что при первом определении АНЦА на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) были получены отрицательные результаты, что, тем не менее, не вынуждает сомневаться в диагнозе МПА. АНЦА характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью для ГПА и МПА [28], имеют значение в качестве диагностического маркера в дебюте заболевания, но частота выявления этих антител порой варьирует в широких пределах в зависимости от метода их определения, нозологической формы, стадии, активности АНЦА-СВ и проводимой терапии [29]. В представленном собственном наблюдении АНЦА были обнаружены в сыворотке крови пациентки после отмены ГК; в этот период наблюдалось прогрессирование фиброза легких и присоединение изолированного мочевого синдрома, выявлены признаки синусита, протекавшего бессимптомно. Стойкая нормализация результата анализа мочи по Нечипоренко после назначения индукционной терапии снижает вероятность микролитиаза как причины микрогематурии. Для всех АНЦА-СВ характерна триада поражения органов, включая верхние дыхательные пути, легкие и почки.

О возможности развития интерстициального фиброза легких у пациентов с МПА сообщают с 1990-х гг. [6]. По данным когортных исследований пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, у 1,7–25,7% впоследствии был диагностирован МПА [9, 14, 18]. Сравнительная характеристика наиболее крупных исследований

пациентов с интерстициальным фиброзом легких и гиперпродукцией АНЦА представлена в таблице 1 [7–16]. Обращает на себя внимание ассоциация интерстициального фиброза легких с пожилым возрастом больных и специфичностью АНЦА к МП [12, 18, 19], как и в представленном собственном наблюдении. В некоторых сообщениях у ряда пациентов отсутствовало поражение других органов [7–9, 14]. Как правило, был диагностирован МПА. Так, С. Comarmond и соавт. [12] представили наиболее крупную когорту, включавшую 49 пациентов с АНЦА-СВ и интерстициальным фиброзом легких, включая 82% больных МПА и 18% больных ГПА, при этом в 88% случаев АНЦА были специфичны к МП; медиана возраста пациентов составила 68 [58; 74] лет. В соответствии с ранее опубликованными собственными результатами наблюдения 94 пациентов с МПА [5] при наличии антител к МП они были старше, чем больные, имевшие антитела к ПРЗ (средний возраст составлял $53,5 \pm 15,7$ и $42,1 \pm 14,9$ года соответственно; $p < 0,01$); специфичность АНЦА к МП или ПРЗ не оказывала существенного влияния на частоту поражения легких (57% и 38% соответственно; $p = 0,15$) и легочного кровотечения (14% и 12% соответственно; $p = 0,57$), но диффузный интерстициальный фиброз легких встречался только в группе МПА с антителами к МП (у 6 (15%) пациентов) и отсутствовал у больных МПА, позитивных по антителам к ПРЗ.

Интересно, что в исследованиях, опубликованных в 1990-х годах, при РА описана ассоциация гиперпродукции АНЦА с повышением вероятности развития фиброза легких. Так, в двух исследованиях [30, 31] фиброз легких был диагностирован у 3 из 10 и у 5 из 61 пациента

с диагнозом РА и положительными результатами определения АНЦА (выявлялись преимущественно антитела к МП), но ни у одного из 87 и 324 АНЦА-негативных пациентов. Эти результаты могут быть связаны с ошибочной диагностикой РА у пациентов с МПА. Вместе с тем не следует забывать, что и в более поздних исследованиях [32, 33] у больных РА выявляли гиперпродукцию АНЦА, но антитела, как правило, были специфичны не к ПРЗ или МП, а к различным другим антигенам цитоплазмы нейтрофилов, катепсину G (в 23–27% случаев РА), эластазе (20%), лизоциму (20%), лактоферрину (7–9%).

Вопросы дифференциальной диагностики АНЦА-СВ и РА, прежде всего раннего РА, безусловно, требуют углубленного изучения, тем более что поражение суставов является одним из проявлений активной фазы АНЦА-СВ и нередко наблюдается в дебюте заболевания [22, 34]. Примерно у половины больных АНЦА-СВ с поражением суставов в сыворотке крови присутствует РФ. Известно, что, помимо РА, РФ может обнаруживаться при различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и инфекциях [35], а также у 4% здоровых людей старшей возрастной группы [36]. В этих случаях РФ является низкоаффинным по отношению к Fc-фрагменту IgG, как правило, присутствует транзиторно и не включен в патогенетические механизмы РА [35]. Даже при продолжительной персистенции в крови низкоаффинного РФ у пациентов не формируются эрозии суставов [20]. При АНЦА-СВ крайне редко развивается эрозивное поражение или деформации суставов [20, 22]. Вместе с тем еще в ранних исследованиях 1970-х годов РФ рассматривали как неспецифический маркер активности АНЦА-СВ [37]. S. Watanabe

Таблица 1. Характеристика пациентов с интерстициальным фиброзом легких и гиперпродукцией АНЦА по данным наиболее крупных исследований

Исследования	Число пациентов	Медиана возраста; % мужчин	Диагноз АНЦА-СВ	Специфичность АНЦА	Исход
Homma S. et al., 2004 [7]	31	69 [45; 87] лет; 55%	25% – МПА	100% – МП	41% – летальный исход 50% – 5-летняя выживаемость
Foulon G. et al., 2008 [8]	17	66 [55; 77] лет; 88%	41% – МПА	82% – пАНЦА*	58% – летальный исход 60% – 5-летняя выживаемость
Nozu T. et al., 2009 [9]	19	69 [52; 80] лет; 37%	21% – МПА	89% – МП 11% – ПРЗ	31% – летальный исход 60% – 5-летняя выживаемость
Hervier B. et al., 2009 [10]	12	70,7 [64; 78] года; 75%	83% – МПА 17% – ГПА	100% – МП	41% – летальный исход
Tzelepis G.E. et al., 2010 [11]	13	57 лет; 69%	100% – МПА	85% – пАНЦА*	46% – летальный исход 60% – 5-летняя выживаемость
Comarmond C. et al., 2014 [12]	49	68 [58; 74] лет; 61%	82% – МПА 18% – ГПА	88% – МП 4% – ПРЗ	36% – летальный исход
Huang H. et al., 2014 [13]	19	63,6 [44; 75] года; 42%	100% – МПА	100% – МП	31% – летальный исход
Kagiyama N. et al., 2015 [14]	36	72 года; 61%	8% – МПА	55% – МП 45% – ПРЗ	40% – 5-летняя выживаемость
Flores-Suárez L.F. et al., 2015 [15]	17	54,2 года; 53%	100% – МПА	90% – МП	41% – летальный исход
Watanabe T. et al., 2019 [16]	31	74 [58; 88] года; 51%	97% – МПА	100% – МП	55% – летальный исход
Итого	254	31–58% – летальный исход 40–60% – 5-летняя выживаемость			

Примечание: АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; АНЦА-СВ – системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; МПА – микроскопический полиангиит; МП – миелопероксидаза; *пАНЦА – перинуклеарный тип свечения при непрямой иммунофлуоресценции (при АНЦА-СВ, как правило, связан с присутствием антител к МП); ПРЗ – протеиназа 3; ГПА – гранулематоз с полиангиитом

и соавт. [24] выявили корреляцию между индексом активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) и уровнем IgM РФ у пациентов с МПА ($p=0,0059$), ГПА ($p=0,014$) и ЭГПА ($p=0,019$). При этом у позитивных по РФ пациентов были выше уровень СРБ и СОЭ, чаще наблюдалась патология нервной системы, тяжелее протекало поражение легких с необходимостью искусственной вентиляции легких, несмотря на отсутствие различий по частоте поражения почек, был выше уровень креатинина и чаще требовался гемодиализ [24]. По ранее опубликованным собственным данным [34], поражение суставов наблюдалось у 64% пациентов с МПА в виде изолированных артралгий (чаще крупных суставов) или артрита (как правило, неэрозивного), что в 39% случаев становилось манифестным проявлением МПА. Развернутая фаза МПА с антителами к ПРЗ несколько чаще сопровождалась пора-

жением суставов, чем МПА с антителами к МП ($p=0,079$). У 19% пациентов с МПА и поражением суставов присутствовал РФ, в 4% — АЦЦП [34]. С. Pagnoux и соавт. [22] наблюдали 5 больных МПА с гиперпродукцией АЦЦП и артралгиями или неэрозивным артритом без рентгенологических признаков РА; во всех случаях присутствовало поражение почек, у 3 пациентов — альвеолит.

В доступной литературе по данным когортных исследований [20, 24, 25] или серий наблюдений [23, 26, 27] представлено в общей сложности 94 пациента с АНЦА-СВ и гиперпродукцией РФ, в том числе 40 случаев МПА (табл. 2). Частота РФ при МПА варьировала, по сведениям разных авторов, от 31% [24] до 58% [20]. Интересно, что РФ чаще сочетался с антителами к МП, чем к ПРЗ (68–76% и 3–14% соответственно) [20, 24, 26]. Среди АНЦА-негативных пациентов с АНЦА-СВ РФ также выявляли

Таблица 2. Характеристика пациентов с АНЦА-СВ в зависимости от наличия или отсутствия гиперпродукции РФ по данным доступных исследований, n (РФ+/РФ–)

Показатели	Pagnoux C. et al., 2010 [22]	Watanabe S. et al., 2017 [24]	Moon J.S. et al., 2018 [20]	Martin-Nares E. et al., 2019 [26]	Kisacik B. et al., 2018 [27]	Nathani D. et al., 2019 [25]	Всего
Всего	5 (3/2)	47 (29/18)	128 (50/78)	11 (9/2)	5 (3/2)	78 (13/65)	94/167
ГПА	–	14 (7/7) 30 (24/39)	29 (10/19) 23 (20/24)	4 (4/0)	5 (3/2)	–	24/28
МПА	5 (3/2)	16 (9/7) 34 (31/39)	69 (29/40) 54 (58/51)	2 (2/0)	–	–	40/49
ЭГПА	–	10 (8/2) 21 (28/11)	30 (11/19) 23 (22/24)	1 (1/0)	–	–	20/21
Антитела к МП	3 (2/1)	39 (22/17) 83 (76/94)	71 (34/37) 55 (68/47)	8 (7/1)	5 (3/2)	–	68/58
Антитела к ПРЗ	2 (1/1)	3 (1/2) 6 (3/11)	17 (7/10) 13 (14/13)	2 (2/0)	–	–	11/13
АНЦА-негативные	–	–	34 (7/27) 27 (14/35)	1 (0/1)	–	–	7/28
Женщины	–	30 (18/12) 64 (62/67)	41 (13/28) 32 (26/35)	–	–	–	31/40
Артралгии/артрит	5 (3/2)	7 (4/3) 15 (14/17)	–	11 (9/2)	5 (3/2)	–	19/9
Гломерулонефрит	4 (2/2)	17 (9/8) 36 (31/34)	77 (28/48) 60 (58/61)	8 (6/2)	4 (2/2)	–	45/60
Поражение ЛОР-органов	2 (1/1)	19 (11/8) 40 (38/44)	49 (17/32) 38 (34/41)	5 (5/0)	–	–	44/41
Патология легких	3 (2/1)	6 (4/2) 13 (14/11)	65 (27/38) 51 (54/49)	4 (4/0)	4 (2/2)	–	37/42
Поражение сердца	–	2 (1/1) 4 (3/6)	31 (10/21) 24 (20/27)	–	–	–	11/22
Кожные изменения	–	10 (8/2) 21 (28/11)	34 (16/18) 27 (32/23)	–	–	–	24/20
Неврологические нарушения	–	23 (20/3) 49 (69/17)	40 (17/23) 31 (34/29)	3 (3/0)	–	23 (9/14) 29 (69/22)	49/40
Гемодиализ	–	5 (4/1) 11 (14/6)	–	–	–	–	–
Искусственная вентиляция легких	–	4 (4/0) 14 (14/0)	–	–	–	–	–
Летальный исход	–	3 (3/0) 10 (10/0)	–	1 (1/0) 11 (11/0)	–	–	4/0

Примечание: ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; МП – миелопероксидаза; ПРЗ – протеиназа 3; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

относительно редко (14%) [20, 26]. Отсутствовали различия по частоте поражения разных органов в группах позитивных и негативных по РФ пациентов, исключая более частое присутствие РФ у больных АНЦА-СВ с поражением суставов [26] и нервной системы [24, 25]. Кроме того, отмечено преобладание неблагоприятного исхода у пациентов с АНЦА-СВ и гиперпродукцией РФ [24, 26].

Значительное неблагоприятное влияние на долгосрочный прогноз при МПА оказывает интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), при котором 5-летняя выживаемость, по данным разных авторов, составляет 40–60% (см. табл. 1) [7–16, 19], что существенно ниже показателей общей группы больных МПА. Так, по ранее опубликованным собственным данным [5], у 94 пациентов с МПА 10-летняя выживаемость составила 74%, а при МПА с антителами к МП – 87%. В двух исследованиях у пациентов с МПА при развитии фиброза легких отмечено повышение смертности в 2–4 раза [15, 38], при этом основными причинами смерти становились рецидивы с высокой активностью АНЦА-СВ, серьезные инфекции и прогрессирующее поражение легких с развитием терминальной стадии дыхательной недостаточности. В то же время нельзя не учитывать более пожилую возраст этой группы пациентов [7–16, 38].

Лечение МПА с ИЗЛ недостаточно разработано. Известно, что монотерпия ГК при АНЦА-СВ неэффективна, а частота и скорость развития рецидива АНЦА-СВ не зависят от дозы ГК [39]. По данным С. Comarmond и соавт. [12], трехлетняя выживаемость больных с антителами к МП и интерстициальным фиброзом легких на фоне монотерапии ГК была статистически значимо ниже, чем при лечении циклофосфамидом или ритуксимабом (64% и 94% соответственно). Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом демонстрирует высокую эффективность при АНЦА-СВ [40, 41] и позволяет использовать редуцированные схемы лечения ГК, что представляется особенно важным для пожилых пациентов с коморбидной патологией, как в представленном собственном наблюдении. Кроме того, показано, что такое лечение может способствовать стабилизации функции легких у пациентов с ИЗЛ при рефрактерной системной склеродермии (ССД), дерматомиозите/полимиозите, других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [41–45]. Так, в группе 72 пациентов с ИЗЛ при ССД хороший эффект терапии ритуксимабом отмечен в 73% случаев и отсутствовал в 4% случаев; при этом средняя форсированная ЖЕЛ увеличилась с $77,35 \pm 19,9$ до $82,6 \pm 20,7\%$ ($p=0,001$) [41].

Дополнительно при ССД в качестве потенциально эффективного варианта медикаментозной терапии рассматривают ММФ [42], способствующий стабилизации или умеренному улучшению легочной функции у пациентов с прогрессирующим ИЗЛ [46–48]. Похожие результаты были получены при полимиозите/дерматомиозите, где ММФ дополнительно проявлял стероид-сберегающий эффект [48]. При АНЦА-СВ ММФ успешно применяют в качестве альтернативной индукционной и поддерживающей терапии [40]. Учитывая эти сведения, в представленном случае была выбрана стратегия лечения, включавшая ритуксимаб в сочетании с низкими дозами ГК и ММФ.

Обсуждая дальнейшие перспективы лечения, необходимо остановиться на возможности применения ингибитора ангиокиназы нинтеданиба, блокирующего рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1–3, тромбоцитарного

фактора роста α и β , фактора роста фибробластов 1–3 и способствующего замедлению прогрессирования ИЗЛ, в том числе у пациентов с различными системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), что продемонстрировано в клинических исследованиях [42, 49–52]. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании INBUILD [49] изучена эффективность и безопасность применения нинтеданиба в дозе 300 мг/сут. в течение 52 недель у 663 пациентов с прогрессирующим фибризирующим ИЗЛ, включая 170 случаев ИВРЗ (89 – РА, 39 – ССД, 19 – смешанное заболевание соединительной ткани, 23 – другие заболевания). Были исключены пациенты, получавшие азатиоприн, циклоспорин, ММФ, ритуксимаб, такролимус, циклофосфан или ГК в дозе более 20 мг/сут. В этой работе у больных ИВРЗ с ИЗЛ лечение нинтеданибом замедляло годовой темп снижения форсированной ЖЕЛ на 58%, при этом эффективность лечения не зависела от основного диагноза или паттерна изменений в легких по данным КТ. Отмечено некоторое снижение риска развития обострения ИЗЛ или летального исхода в группе нинтеданиба в сравнении с плацебо (7,3% и 10,2% соответственно). По сравнению с предыдущими исследованиями нинтеданиба [50, 51] каких-либо новых проблем в отношении безопасности в INBUILD не выявлено; наиболее частыми нежелательными реакциями были желудочно-кишечные расстройства (66,9% – диарея, 28,9% – тошнота, 18,4% – рвота, 10,2% – боль в животе). Тем не менее, более 80% пациентов в рамках исследования INBUILD продолжали лечение нинтеданибом в течение года.

В настоящее время в России применение нинтеданиба одобрено как при идиопатическом легочном фиброзе и ИЗЛ у пациентов с ССД, так и при различных других хронических фибризирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом [52]. Таким образом, у пациентов с МПА и другими АНЦА-СВ прогрессирование фиброза легких, несмотря на проводимое лечение ритуксимабом и/или ММФ, особенно при отсутствии лабораторных признаков воспалительной и иммунологической активности, следует рассматривать в качестве показания для назначения нинтеданиба.

Представленное клиническое наблюдение подчеркивает важность обязательного включения АНЦА-СВ (прежде всего МПА с антителами к МП) в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов с дебютом интерстициальной пневмонии и ранним артритом. При этом требуется планомерное обследование больных для выявления патогномичных признаков АНЦА-СВ, в том числе при бессимптомном течении болезни. Иммунологическое обследование с обязательным определением эпипотной специфичности АНЦА следует выполнять до назначения ГК и других иммуносупрессантов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1): 1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3452-3462. doi: 10.1002/art.34562
- Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis – Clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):570-579. doi: 10.1038/nrrheum.2016.123
- Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2908-2918. doi: 10.1002/art.23800
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13-21. [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(5):13-21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Nada AK, Torres VE, Ryu JH, Lie JT, Holley KE. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(6):847-856. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62575-0
- Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology.* 2004;9(2):190-196. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00581.x
- Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP, Brauner M, et al. ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. *Respir Med.* 2008;102(10):1392-1398. doi: 10.1016/j.rmed.2008.04.023
- Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration.* 2009;77(4):407-415. doi: 10.1159/000183754
- Hervier B, Pagnoux C, Agard C, Haroche J, Amoura Z, Guillevin L, et al.; French Vasculitis Study Group. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):404-407. doi: 10.1136/ard.2008.096131
- Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zormpala A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J.* 2010;36(1):116-121. doi: 10.1183/09031936.00110109
- Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: A series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340-349. doi: 10.1097/MD.0000000000000217
- Huang H, Wang YX, Jiang CG, Liu J, Li J, Xu K, et al. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China. *BMC Pulm Med.* 2014;14:8. doi: 10.1186/1471-2466-14-8
- Kagiyama N, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2(1):e000058. doi: 10.1136/bmjresp-2014-000058
- Flores-Suárez LF, Ruiz N, Saldarriaga Rivera LM, Pensado L. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre. *Clin Rheumatol.* 2015;34(9):1653-1654. doi: 10.1007/s10067-015-2967-1
- Watanabe T, Minezawa T, Hasegawa M, Goto Y, Okamura T, Sakakibara Y, et al. Prognosis of pulmonary fibrosis presenting with a usual interstitial pneumonia pattern on computed tomography in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related nephritis: A retrospective single-center study. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):194. doi: 10.1186/s12890-019-0969-5
- Захарова ЕВ, Яковлев ВН, Виноградова ОВ, Шейх ЖВ, Жидкова НВ, Алексеев ВГ. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. *Клиническая медицина.* 2013;91(7):38-43. [Zakharova EV, Yakovlev VN, Vinogradova OV, Sheikh ZhV, Zhidkova NV, Alekseev VG. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: Clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2013;91(7):38-43 (In Russ.)].
- Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, Yamasue M, Fujisaki H, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(4):608-615. doi: 10.1016/j.rmed.2013.01.006
- Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):722-729. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.008
- Moon JS, Lee DD, Park YB, Lee SW. Rheumatoid factor false positivity in patients with ANCA-associated vasculitis not having medical conditions producing rheumatoid factor. *Clin Rheum.* 2018;37(10):2771-2779. doi: 10.1007/s10067-017-3902-4
- Фролова НФ, Корсакова ЛВ, Столяревич ЕС, Бекетова ТВ. Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):653-656. [Frolova NF, Korsakova LV, Stolyarevich ES, Nikonorova NO, Beketova TV. The onset of ANCA-associated systemic vasculitis masking rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):653-656 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-633-656
- Pagnoux C, Seror R, Bérezné A, Rouabhi S, Goulvestre C, Guillevin L. Remittent non-destructive polysynovitis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):604-607. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.013
- Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol.* 2005;24(6):673-676. doi: 10.1007/s10067-005-1104-y
- Watanabe S, Gono T, Nishina K, Sugitani N, Watanabe E, Yabe H, et al. Rheumatoid factor is correlated with disease activity and inflammatory markers in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *BMC Immunol.* 2017;18(1):53. doi: 10.1186/s12865-017-0234-8
- Nathani D, Barnett MH, Spies J, Pollard J, Wang MX, Kieran MC. Vasculitic neuropathy: Comparison of clinical predictors with histopathological outcome. *Muscle Nerve.* 2019;59(6):643-649. doi: 10.1002/mus.26431
- Martin-Nares E, Zuñiga-Tamayo D, Hinojosa-Azaola A. Prevalence of overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with systemic autoimmune diseases: An unrecognized example of poliautoimmunity. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):97-106. doi: 10.1007/s10067-018-4212-1
- Kısacık B, Önder ME, Sayarlıoğlu M, Onat AM. Symmetric polyarthritis as an initial symptom in granulomatosis with polyangiitis: A report of six cases and review of the literature. *Eur J Rheum.* 2018;5(3):191-193. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17050
- Holle JU, Herrmann K, Gross WL, Csernok E. Comparative analysis of different commercial ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):66-69.

29. Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):484–493. doi: 10.1038/nrrheum.2014.104
30. Braun MG, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL. Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996;23(5):826–830.
31. Cambridge G, Williams M, Leaker B, Corbett M, Smith CR. Anti-myeloperoxidase antibodies in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence, clinical correlates, and IgG subclass. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(1):24–29. doi: 10.1136/ard.53.1.24
32. Al-Rubaye M. Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody elastase, lactoferrin, cathapsin G, and lysozyme in a sample of Iraqi patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad.* 2015;57(1):68–74. doi: 10.32007/jfacmedbagdad.571312
33. Locht H, Skogh T, Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):898–903. doi: 10.1136/ard.59.11.898
34. Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив.* 2015;(5):33–46 [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;(5):33–46 (In Russ.)].
35. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: Clinical applications. *Disease Markers.* 2013;35(6):727–734. doi: 10.1155/2013/726598
36. van Schaardenburg D, Lagaay AM, Breedveld FC, Hijmans W, Vandenbroucke JP. Rheumatoid arthritis in a population of persons aged 85 years and over. *Br J Rheumatol.* 1993;32(2):104–109. doi: 10.1093/rheumatology/32.2.104
37. Shillito EJ, Lehner T, Lessof MH, Harrison DF. Immunological features of Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1974;1(7852):281–284. doi: 10.1016/s0140-6736(74)92594-x
38. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nölle B, Both M, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(1):71–79. doi: 10.1093/rheumatology/kev286
39. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in antineutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):240–247. doi: 10.2215/CJN.05610611
40. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
41. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1–40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1–40 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
42. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EP, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: Evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(2):71–83. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4
43. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):428–436. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
44. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(3):353–359. doi: 10.1111/resp.12214
45. Lepri G, Avouac J, Airò P, Anguita Santos F, Bellando-Randone S, Blagojevic J, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(Suppl 100(5)):181–185.
46. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al.; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): A randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708–719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
47. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):1005–1008. doi: 10.1093/rheumatology/kei211
48. 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
49. 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
50. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):3. doi: 10.1186/s12890-019-1030-4
51. 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
52. Ананьева ЛП, Авдеев СН, Тюрин ИЕ, Лиля 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

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

Головина О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7247-545X>

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

Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: pro et contra

Т.С. Паневин¹, Т.В. Попкова¹, Т.М. Решетняк¹, Н.М. Кошелева¹, А.В. Ледина²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²People's Friendship University of Russia 117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

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

Поступила 07.02.2022
Принята 12.01.2023

Появление современных методов лечения системной красной волчанки (СКВ) привело к увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с этим заболеванием. Вместе с тем большинство больных с СКВ — это женщины, и хорошо известно, что женские половые гормоны — эстрогены — могут оказывать влияние на активность системных аутоиммунных заболеваний, включая СКВ. Увеличение продолжительности жизни означает увеличение длительности пребывания женщины в постменопаузе с возможностью появления классических климактерических нарушений, развития или усугубления коморбидной патологии, в первую очередь остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также необходимость повышения качества жизни женщин с этими заболеваниями. В настоящем обзоре собраны и проанализированы данные о риске и пользе применения менопаузальной гормональной терапии при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, менопауза, эстрогены, менопаузальная гормонотерапия
Для цитирования: Паневин ТС, Попкова ТВ, Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Ледина АВ. Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: pro et contra. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):70–76.

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PRO ET CONTRA

Taras S. Panevin¹, Tatiana V. Popkova¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Nadezhda M. Kosheleva¹, Antonina V. Ledina²

The emergence of modern methods of treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) has led to an increase in the duration and quality of life of patients with this disease. However, the majority of patients with SLE are women, and it is well known that the female sex hormone estrogen can influence the activity of systemic autoimmune diseases, including SLE. An increase in life expectancy means an increase in the length of a postmenopausal woman's stay, with the possibility of the appearance of classic menopausal disorders, and the development or aggravation of comorbid pathologies, primarily osteoporosis and cardiovascular diseases, as well as the need to improve the quality of life for women with these diseases. This review collects and analyzes data on the risks and benefits of using menopausal hormone therapy for SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, menopause, estrogens, menopausal hormone therapy
For citation: Panevin TS, Popkova TV, Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Ledina AV. Menopausal hormone therapy in systemic lupus erythematosus: Pro et contra. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):70–76 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-70-76

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) является классической моделью аутоиммунного заболевания и в основном поражает женщин репродуктивного возраста (половое соотношение достигает 1:10) [1]. Редкость дебюта СКВ как до полового созревания, так и после менопаузы, а также склонность к ухудшению течения во время беременности позволяют предполагать, что в патогенезе данного заболевания могут участвовать эстрогены [2]. О взаимосвязи эстрогенов и патогенеза СКВ косвенно говорят исследования, посвященные изучению генетических особенностей эстрогенных рецепторов. Так, в исследовании греческой популяции полиморфизм генов рецепторов к эстрогенам (ER, кодон 594) был ассоциирован с развитием СКВ в более раннем возрасте, а также с более вероятным наличием кожных проявлений, язвенного поражения слизистой ротовой полости и воспалением других слизистых [3]. В другом исследовании среди шведских женщин показано, что редкое сочетание аллелей PvuII C и XbaI G ассоциировано с более поздним началом СКВ, поражением кожи и менее тяжелым течением заболевания [4].

Одним из актуальных вопросов является влияние менопаузы на риск развития и клиническое течение СКВ. Так, отмечено, что при дебюте СКВ после 50 лет отмечается менее выраженное поражение внутренних органов, а также более редкие обострения [5]. Кроме того, в постменопаузе реже встречаются такие проявления СКВ, как артрит, эритема в «зоне бабочки» и нефрит, однако чаще наблюдаются серозит, поражение легких и синдром Шегрена [6–8]. Продольное многонациональное исследование LUMINA (LUpus in MInorities, NAture versus nurture) с длительностью наблюдения 35,7±33,7 месяца, включившее 518 женщин с СКВ, из них 436 (84,2%) в пременопаузе и 82 (15,8%) — в постменопаузе, показало меньшую частоту поражения почек у женщин в постменопаузе, но большее количество сосудистых артериальных событий и статистически не значимо большее число случаев венозных тромбозов и синдрома Рейно. Отмечено, что период постменопаузы сам по себе был связан со снижением активности СКВ [9]. В другом исследовании на протяжении не менее 3 лет также сравнивались женщины с диагностированной СКВ до и после наступления менопаузы ($n=190$ и $n=55$ соответственно).

Скорректированное среднее значение индекса активности SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) было статистически значимо выше в группе с дебютом в менопаузе (преимущественно за счет васкулита, протеинурии, кожных проявлений, перикардита и уровня анти-ds-ДНК). В то же время более низкие показатели активности СКВ в постменопаузе, вероятно, могут быть связаны с длительной терапией заболевания, а не со стадией репродуктивного старения [10].

Важным аспектом остается соотношение риска и пользы применения эстроген-содержащей гормональной терапии пациентками с СКВ. Фактическое использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при СКВ было и остается чрезвычайно низким. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по менопаузальной гормональной терапии и сохранению здоровья женщин в зрелом возрасте, термин «менопаузальная гормонотерапия» следует использовать вместо термина «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ), т. к. ЗГТ назначается при гипопункции или «выключении» любой железы внутренней секреции [11]. Ранее считалось, что применение МГТ у больных СКВ и больных с проявлениями климактерического синдрома противопоказано, несмотря на то, что МГТ является доказанным эффективным методом коррекции климактерических нарушений. В исследовании SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment) в 1994 г. только 9% (13/142) пациенток с СКВ в постменопаузе использовали МГТ до начала исследования [12]. Основным опасением в использовании МГТ при СКВ считался риск обострения основного заболевания, а также возможность возникновения других побочных эффектов, в первую очередь – повышения риска тромбозов. Это актуально преимущественно для пациенток с сопутствующим антифосфолипидным синдромом, поскольку экзогенные эстрогены, особенно в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК), могут иметь негативный эффект на активность СКВ. Однако в других исследованиях показано, что применение эстрогенов в составе МГТ относительно безопасно [13], поскольку низкие дозы натурального эстрадиола имеют силу эффекта, составляющую лишь 1/6 от таковой у низкодозированных КОК [14].

Климактерические нарушения и формирующиеся после наступления менопаузы так называемые «болезни старости» остаются серьезной проблемой для женщин. Несмотря на наличие негормональных препаратов для купирования приливов и поддержания здоровья женщин старшей возрастной группы, именно натуральный эстрадиол оказывает наиболее выраженные разносторонние положительные эффекты на организм. Так, традиционная МГТ успешно используется с целью лечения вазомоторных симптомов, профилактики остеопороза, а также рекомендована к применению при преждевременной менопаузе и ряде других состояний [15]. Кардиоваскулярные и остеопоротические риски у женщин с аутоиммунными ревматическими заболеваниями значительно повышены за счет воспалительной активности, а также опосредованно – из-за длительного применения глюкокортикоидов. Системные заболевания могут приводить преждевременному угасанию функции яичников вследствие их аутоиммунного поражения, а также применения цитостатиков, в первую очередь циклофосфида, обладающего овариотоксическим эффектом, что осложняет течение климактерического синдрома и требует углубленного изучения проблемы.

Может ли МГТ способствовать развитию СКВ?

Эстрогены реализуют свои эффекты посредством эстрогеновых рецепторов (ER α и ER β), расположенных практически по всем органам и тканям, в том числе в иммунной системе [16]. Они стимулируют активность Т-хелперов, угнетают Т- и В-клеточный лимфопозез, однако активируют созревание и выработку антител (в том числе аутоантител) В-лимфоцитами [17]. Эстрогены угнетают активность макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток, а также ингибируют выработку провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкинов-1 и -6, а также фактора некроза опухолей [18].

По данным ряда исследований, женщины, принимающие МГТ, вероятно, более подвержены риску развития СКВ. В исследовании J. Sanches-Guerrero и соавт. скорректированный по возрасту относительный риск развития СКВ в когорте медсестер, получавших МГТ, составил 2,1 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,1–4,0) [19]. В ретроспективном исследовании «случай-контроль» C.R. Meier и соавт. риск развития системной и дискоидной красной волчанки среди женщин, принимавших на момент обследования МГТ в течение 2 лет или более, составил 2,8 (95% ДИ: 1,3–5,8) [20]. Данная тенденция имела место как в группе комбинированной МГТ, так и при монотерапии эстрогенами. Схожие результаты были получены и в исследовании Nurses' Health Study: после поправки на возраст относительный риск развития СКВ для принимавших МГТ на момент исследования составил 1,7 (95% ДИ: 1,0–2,9), а для тех, кто получал МГТ в прошлом – 2,4 (95% ДИ: 1,3–4,2) [21]. Риск развития СКВ сохраняется до 5 лет после отмены МГТ [16].

В то же время можно предположить, что применение МГТ может «демаскировать» уже существующую субклиническую СКВ. Кроме того, такие симптомы СКВ, как мышечные и суставные боли, могут быть изначально неверно интерпретированы как проявления постменопаузального синдрома и быть одной из причин назначения МГТ, тем самым искажая ее истинный вклад в риск развития СКВ. Проблема дебюта СКВ после назначения МГТ актуализирует вопрос о выделении групп риска, которым лучше воздержаться от назначения данной терапии. Однако такие рекомендации в настоящее время не разработаны. По мнению авторов данного обзора, следует с определенной степенью осторожности относиться к назначению МГТ женщинам, имеющим в семейном анамнезе системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Также большое значение имеет наличие в анамнезе анти-нуклеарных антител, в первую очередь положительного анти-нуклеарного фактора, хотя его выявление в таком случае требует исключения причин, не связанных с СЗСТ, например, наличия аутоиммунного тиреоидита, хронического активного гепатита, приема некоторых лекарственных препаратов и пр.

Насколько выражено влияние МГТ на течение СКВ?

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) SELENA (Национальная оценка безопасности эстрогенов при СКВ) среди 351 женщины после 12 месяцев терапии традиционной комбинацией конъюгированных эстрогенов в дозе 0,625 мг/сут. и медроксипрогестерона

ацетата в дозе 2,5 мг/сут. не отмечено учащения случаев тяжелых обострений СКВ в группе МГТ, однако женщины данной группы чаще отмечали обострения легкой и умеренной степени тяжести (1,14 против 0,86 обострения на человека в год; $p=0,01$) [22].

Результаты другого исследования с аналогичным дизайном и схемой МГТ, которую в течение 24 мес. получали 106 мексиканских женщин с СКВ, находящихся в постменопаузе или менопаузальном переходе, выявили отсутствие статистически значимых различий в показателе индекса активности заболевания SLEDAI или в доле пациентов, у которых возникли обострения СКВ. Результаты сравнивали между группами пациентов, получавшими МГТ и плацебо (85% против 72%, преимущественно легкой или средней степени) [23]. Следует отметить высокую частоту некомплаентности в обоих исследованиях. Хотя истинные причины прекращения приема МГТ не были четко указаны, высокая частота выхода из исследования, вероятно, отражает тот факт, что режим МГТ был недостаточно эффективным, либо у участниц возникали побочные эффекты. Во-вторых, это может быть ассоциировано с частыми обострениями экстрагенитального заболевания, как это было в исследовании группы мексиканских женщин.

N. Arden и соавт. в ретроспективном исследовании также не показали статистически значимого увеличения обострений при применении МГТ ($n=60$) у женщин с СКВ [24]. В работе S. Kreidstein и соавт. также не отмечено статистически значимого увеличения частоты обострений среди 12 пациенток с СКВ, получавших МГТ в течение как минимум 12 месяцев, по сравнению с группой контроля [25]. Следует отметить, что в оба исследования не включались женщины с активной СКВ. Схожие результаты были получены С.С. Mok и соавт. и опубликованы в 1998 г. [26].

В целом результаты обзора литературных источников и недавнего метаанализа, включающего источники из баз данных MEDLINE, EMBASE, SciElo, BIREME и Cochrane Library с 1982 по 2012 г., оптимистичны, и можно отметить, что прием КОК или МГТ не приводит к клинически значимому увеличению активности СКВ [27]. Важным и открытым вопросом остается поиск предикторов возможного увеличения активности заболевания при назначении эстроген-содержащей терапии. К сожалению, в настоящее время отсутствуют исследования по данной проблеме. Одним из возможных путей решения может быть изучение полиморфизма генов рецепторов к эстрогенам.

Преждевременная менопауза при СКВ: аутоиммунный процесс или побочный эффект терапии?

Преждевременная и ранняя менопауза может быть серьезной проблемой для ряда пациенток с СКВ, как было показано в исследовании J. Sanches-Gueggo и соавт., включившем 57 больных СКВ в постменопаузе (средний возраст наступления менопаузы для всех пациенток составлял 41 год, а при преждевременной нехирургической менопаузе — 33,3 года) [28].

В исследовании С.С. Mok et al. (1998) показано, что среди 320 больных СКВ, в том числе 34 женщин в постменопаузе, у которых заболевание началось в возрасте до 50 лет, средний возраст прекращения менструальной функции составил 40,7 года (диапазон — 24–52 года),

что соответствует нижней возрастной границе ранней менопаузы. Важно, что 21 (62%) женщине проводилась терапия циклофосфамидом, в то время как преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) в возрасте до 35 лет без терапии цитостатиками наблюдалась статистически значимо реже — у 2 (6%) пациенток [26], что подтверждает негативное влияние цитостатиков на овариальную функцию.

В то же время в поперечном исследовании, проведенном D. Alpizar-Rodríguez и соавт. (2014) среди 961 больной СКВ, средний возраст наступления менопаузы составил 46,4 года и после поправки на курение, терапию цитостатиками статистически значимо не отличался от такового в общей популяции. Ранний возраст наступления менопаузы был связан с более молодым возрастом выявления заболевания и постановки диагноза СКВ [29].

По результатам исследования LUMINA, в США у 37 из 316 женщин была констатирована преждевременная менопауза. В многофакторном регрессионном анализе возраст начала терапии циклофосфамидом, высокая активность заболевания и техасско-латиноамериканское происхождение были независимыми факторами ПНЯ [30].

В то же время, факторы, не связанные с лечением циклофосфамидом, также могут влиять на овариальный резерв пациенток с СКВ. Так, в исследовании, включившем 33 женщины в перименопаузе с СКВ без анамнеза применения циклофосфамида и 33 здоровых женщины соответствующего возраста, обнаружен более низкий средний уровень антимюллерового гормона (АМГ) — значимого маркера овариального резерва [31]; аналогичные результаты получены и В. Lawrenz и соавт. (2011) [32]. Важные данные получены W. Marder и соавт. (2012), показавшими протективный эффект гонадотропин-рилизинг-гормона в отношении овариального резерва женщин, получающих лечение циклофосфамидом по поводу СКВ [33].

Таким образом, менопауза при СКВ характеризуется в целом более ранним возрастом наступления по сравнению с общей популяцией. В основе ее развития лежат анамнез приема циклофосфамида (ЦФ), возраст пациентки на момент его применения, а также кумулятивная доза препарата: при старте терапии до 40 лет и кумулятивной дозе до 10 г ЦФ, по данным С.С. Mok и соавт. (1998), циклофосфамид-индуцированная ПНЯ не развивается [34].

Возможно ли избежать традиционных побочных эффектов МГТ, особенно актуальных для СКВ?

Наиболее значимым неблагоприятными эффектами при применении МГТ у пациенток с СКВ являются возможное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов, а также онкологические заболевания, в первую очередь эстроген-зависимые опухоли. В ряде исследований показано увеличение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий при СКВ в среднем на 13–15%, а ежегодная частота инфарктов миокарда при СКВ в 5–8 раз превышает таковую в общей популяции [35–37]. Потенциальные механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при СКВ могут включать системное воспаление, наличие и высокие титры антифосфолипидных антител, циркулирующих иммунных комплексов и активацию комплемента, а также длительное

применение глюкокортикоидов [38]. Интересно, что низкая минеральная плотность костной ткани отрицательно коррелирует с кальцификацией коронарных артерий, что является актуальным и для пациентов с СКВ [39].

В исследовании WHI (The Women's Health Initiative study) среди 16 603 здоровых женщин, получавших терапию комбинированными экинными эстрогенами (КЭЭ) и медпроксипрогестерона ацетатом (МПА), отмечено увеличение на 24% риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, который был наиболее выражен в первый год применения МГТ [40]. Однако в данное исследование включались женщины со средним возрастом 63,3 года, преимущественно не имеющие приливов (которые являются предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний), а длительность постменопаузы составляла в среднем 12 лет. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) также отмечено увеличение риска развития поражения коронарных артерий при применении КЭЭ + медпроксипрогестерона ацетат (МДПА), в основном в течение первого года терапии. Нужно отметить, что в это исследование были также включены женщины со средним возрастом 66,7 года, с анамнезом сердечно-сосудистой и другой экстрагенитальной патологии [41].

Своевременное назначение МГТ, в соответствии с текущими рекомендациями, приводит к уменьшению риска развития ишемической болезни сердца и ряда соматических заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе [42]. Результаты исследований, опубликованные ранее учеными Торонто, которые провели многофакторный анализ результатов назначения препаратов для лечения СКВ и МГТ ($n=341$; 114 из которых принимали МГТ), показали, что менопаузальная терапия не является фактором повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (11,4% против 13,7%; $p = 0,5$) [43]. Следует отметить, что в данном исследовании 56% женщин МГТ назначалась в перименопаузе, а 44% — в среднем через 6,3 года после наступления менопаузы, что соответствует периоду «безопасного терапевтического окна» (инициация МГТ должна осуществляться не позже чем через 10 лет от наступления менопаузы и в возрасте не старше 60 лет), что обеспечивает эффективность терапии при уменьшении рисков.

При СКВ более чем у 25% пациенток встречается антифосфолипидный синдром [44], который является основной причиной тромбозов у них. Общеизвестно, что высокие дозы эстрогенов могут увеличивать риск тромбообразования, поэтому тромботические осложнения являются важнейшим сдерживающим фактором при назначении терапии эстрогенами при СКВ [45].

В то же время ряд исследований не показывают отрицательного влияния гормонотерапии на тромботический потенциал женщин с аутоиммунными заболеваниями. Так, в ретроспективном исследовании, включившем 60 женщин с СКВ, было показано отсутствие увеличения риска тромботических осложнений у женщин, принимавших МГТ в течение 12 месяцев, даже несмотря на то, что у 7 из них был положительный скрининг на тромбофилию, то есть при стабильной СКВ в постменопаузе менопаузальная гормональная терапия является хорошо переносимой и безопасной [24].

В исследовании J. Вуон и соавт. (2005) среди 351 женщины с СКВ [22] у принимавших МГТ отмечены 1 летальный исход, 1 нарушение мозгового кровообращения,

2 случая тромбоза глубоких вен, а также 1 случай тромбоза артерио-венозного шунта, в то время как в группе плацебо — лишь 1 случай тромбоза глубоких вен; однако межгрупповые различия в частоте любых тромбозов не были статистически значимы ($p=0,12$), что позволило сделать вывод о незначительном риске увеличения естественной частоты манифестации СКВ при проведении коротких курсов МГТ. При этом эпизоды СКВ носят легкий или умеренный характер, а преимущества МГТ уравнивают эти риски СКВ, не увеличивая частоты тяжелой формы волчанки по сравнению с плацебо [22].

Учитывая высокий риск тромбозов у пациентов с СКВ, вероятно, оптимальным вариантом применения МГТ при наличии показаний является трансдермальная форма эстрадиола, исключая печеночный метаболизм эстрогенов и, таким образом, не увеличивающая синтез факторов свертывания крови. Влияние же эстрадиола непосредственно на сосудистую стенку, по результатам ряда исследований, носит положительный характер, что проявляется улучшением функции эндотелия и увеличением антитромбогенной активности [46–48]. К сожалению, нам не удалось найти в доступных источниках исследования, рассматривающие безопасность применения трансдермальных эстрогенов при СКВ.

Важным является определение риска рака молочной железы (РМЖ) у пациенток с СКВ. Теоретически существует повышенный риск рака этой локализации у пациенток, принимающих иммунодепрессанты. Однако только одно исследование показало увеличение риска РМЖ у не принимающих МГТ (относительный риск — 2,9; 95% ДИ: 1,4–6,4) [49]. В то же время в крупном анализе здоровья 9 547 пациенток с СКВ риск РМЖ не увеличился [50]. Риск развития РМЖ при применении МГТ в большей степени обусловлен гестагенным, а не эстрогеновым компонентом, однако используемые в современных МГТ гестагены не приводят к увеличению риска развития РМЖ.

Официальная позиция международных ревматологических сообществ о возможности назначения МГТ при СКВ

В настоящее время существуют рекомендации по гинекологическим аспектам ведения пациенток с ревматическими заболеваниями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) [51], а также рекомендации по ведению женщин с СКВ, разработанные Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [52]. Рекомендации EULAR говорят о возможности назначения МГТ с целью лечения тяжелых проявлений климактерического синдрома — предпочтительно женщинам с низкой активностью СКВ в отсутствии обострения и с отрицательными антифосфолипидными антителами. У пациенток с положительными антифосфолипидными антителами следует тщательно оценить соотношение пользы и риска тромботических осложнений при назначении МГТ. В рекомендациях ACR также допускается возможность применения МГТ для лечения климактерического синдрома в отсутствии антифосфолипидных антител и стабильно низкой активности СКВ. Таким образом, обе ассоциации допускают назначение менопаузальной гормональной терапии у четко определенной группы пациенток.

Заключение

СКВ является системным аутоиммунным заболеванием, может сопровождаться преждевременной менопаузой, а также характеризуется увеличением сердечно-сосудистых, метаболических и остеопоротических рисков. Назначение МГТ в период «безопасного терапевтического окна» позволяет уменьшить риск развития указанных состояний и их осложнений. Купирование климактерического синдрома не должно являться проблемой, которую женщина решает самостоятельно, однако наличие системной красной волчанки значительно снижает шансы получить адекватную терапию менопаузальных симптомов. Следует помнить о том, что в случае противопоказаний к МГТ существует широкий спектр негормональных препаратов, регулирующих механизмы реализации приливов (в первую очередь ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, фитопрепараты и др.). Безусловно, перед назначением МГТ женщина нуждается в тщательной оценке возможных рисков ее применения. Оптимальными в таком случае, по нашему мнению, будут: коллегиальное обсуждение, решение гинеколога, ревматолога и хорошая осведомленность о пользе и рисках предложенного лечения. С учетом имеющихся данных наиболее целесообразным видится применение низких доз трансдермального эстрадиола в комбинации с натуральным прогестероном или дидрогестероном, поскольку применение указанных комбинаций характеризуется наименьшим риском развития побочных эффектов.

Несмотря на наличие ряда исследований, показывающих влияние МГТ на течение СКВ, перспективным направлением является выявление предикторов, по которым можно было бы прогнозировать негативную иммунологическую реакцию на применение МГТ, проявляющуюся обострением СКВ. Решением данной задачи может быть изучение полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов у женщин с СКВ. Другим важным направлением в данной области может быть изучение безопасности применения МГТ при СКВ, в первую очередь в плане риска тромбозов, поскольку в настоящий момент отсутствуют или являются единичными исследования, позволяющие достоверно оценить безопасность применения эстроген-содержащих препаратов, в том числе их влияние на сосудистую стенку.

Прозрачность исследования

Поисково-аналитическая работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования. 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

- Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A277-A287. doi: 10.1016/j.autrev.2009.12.008
- Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(6):426-435. doi: 10.1053/sarh.2001.22498
- Stavrou I, Zois C, Ioannidis JP, Tsatsoulis A. Association of polymorphisms of the oestrogen receptor alpha gene with the age of menarche. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1101-1105. doi: 10.1093/humrep/17.4.1101
- Johansson M, Arlestig L, Möller B, Smedby T, Rantapää-Dahlqvist S. Oestrogen receptor {alpha} gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1611-1617. doi: 10.1136/ard.2004.032425
- Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348-359. doi: 10.1097/01.md.0000147737.57861.7c
- Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1053-1058. doi: 10.1007/s10067-013-2238-y
- Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C; Members of CaNI-OS/1000 Faces of Lupus. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010;37(1):38-44. doi: 10.3899/jrheum.080957
- Кошелева НМ, Алекберова ЗС, Насонова ВА, Карабаева АС. Системная красная волчанка: начало у лиц в возрасте старше 45 лет. *Клиническая геронтология*. 2002;3:16-21. [Kosheleva NM, Alekberova ZS, Nasonova VA, Karabaeva AS. Systemic lupus erythematosus: Onset in people over 45 years of age. *Clinical Gerontology*. 2002;3:16-21 (In Russ.)].
- Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, Roseman JM, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1655-1664. doi: 10.1002/art.21048
- Urowitz MB, Ibañez D, Jerome D, Gladman DD. The effect of menopause on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2192-2198.
- Сухих ГТ, Сметник ВП, Андреева ЕН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР, и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. *Проблемы репродукции*. 2018;24(56):727-756. [Sukhikh GT, Smetnik VP, Andreeva EN, Balan VE, Gavisova AA, Grigoryan OR, et al. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(56):727-756 (In Russ.)].
- Sammartino L, Patterson K, Lockshin M, et al. Current use of estrogen replacement therapy in postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: increase since inception of the SELENA trial. *Arthritis Rheum*. 1999;42(Suppl 9):197.
- Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML, Petri M, Lahita R, Merrill J, et al. Can women with systemic lupus erythematosus safely use exogenous estrogens? *J Clin Rheumatol*. 1995;1(4):205-212. doi: 10.1097/00124743-199508000-00002
- Buyon JP, Wallace DL. The endocrine system, use of exogenous estrogens, and the urogenital tract. In: Wallace DJ, Hahn BJ (eds). *Dubois' lupus erythematosus*; 5th ed. Baltimore:William et Wilkins; 1997:817-834.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ, и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.;2021. [Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Artyumuk NV, Ashrafyan LA, Balan VE, et al. Menopause and menopause in women: Clinical guidelines. Moscow; 2021 (In Russ.)].

16. Holroyd CR, Edwards CJ. The effects of hormone replacement therapy on autoimmune disease: Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Climacteric*. 2009;12(5):378-386. doi: 10.1080/13697130903025449
17. Gompel A. Systemic lupus erythematosus and menopause. *Climacteric*. 2020;23(2):109-115. doi: 10.1080/13697137.2019.1679113
18. Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. *Menopause Int*. 2007;13(2):65-70. doi: 10.1258/175404507780796433
19. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1995;122(6):430-433. doi: 10.7326/0003-4819-122-6-199503150-00005
20. Meier CR, Sturkenboom MC, Cohen AS, Jick H. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol*. 1998;25(8):1515-1519.
21. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1251-1262. doi: 10.1002/art.22510
22. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-962. doi: 10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00004
23. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3070-3079. doi: 10.1002/art.22855
24. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GR. Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*. 1994;3(1):11-13. doi: 10.1177/096120339400300104
25. Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24(11):2149-2152.
26. Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Wong RW. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(5):342-346. doi: 10.1080/03009749850154357
27. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg ÁM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104303. doi: 10.1371/journal.pone.0104303
28. Sanches-Guerrero J, Romero-Díaz J, Mendoza-Fuentes A, Mendoza-Peralta M, del Carmen Cravioto M. Menopause in systemic lupus erythematosus. Age at menopause and clinical characteristics. *Arthritis Rheum*. 1999;42(Suppl 9):205.
29. Alpizar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J, Seuc AH, Cravioto Mdel C. Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2023-2029. doi: 10.1093/rheumatology/keu222
30. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin G Jr, Roseman J, Reveille JD, et al.; LUMINA Study Group. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus*. 2009;18(2):184-186. doi: 10.1177/0961203308098988
31. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Galicier L, et al.; PLUS group. Study of anti-Müllerian hormone and its relation to the subsequent probability of pregnancy in 112 patients with systemic lupus erythematosus, exposed or not to cyclophosphamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3785-3792. doi: 10.1210/jc.2013-1235
32. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoffer E, Schmalzing M, Fehm T, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Müllerian hormone. *Lupus*. 2011;20(11):1193-1197. doi: 10.1177/0961203311409272
33. Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):624-627. doi: 10.3109/09513590.2011.650752
34. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):831-837. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1
35. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – Proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):7-12. doi: 10.1093/rheumatology/keg436
36. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3159-3167. doi: 10.1002/art.11296
37. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН, Булгакова ОВ, Насонов ЕЛ. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):10-14. [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, Bulgakova OK, Nasonov EL. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):10-14 (In Russ.)].
38. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-686. doi: 10.1191/0961203305lu2200oa
39. Ribeiro GG, Bonfá E, Sasdeli Neto R, Abe J, Caparbo VF, Borba EF, et al. Premature coronary artery calcification is associated with disease duration and bone mineral density in young female systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2010;19(1):27-33. doi: 10.1177/0961203309345778
40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321
41. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-613. doi: 10.1001/jama.280.7.605
42. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect*. 2022;11(4):e210537. doi: 10.1530/EC-21-0537
43. Hochman J, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. *Lupus*. 2009;18(4):313-317. doi: 10.1177/0961203308097475
44. Singh NK, Agrawal A, Singh MN, Kumar V, Godhra M, Gupta A, et al. Prevalence and pattern of antiphospholipid antibody syndrome in a hospital based longitudinal study of 193 patients of systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(9):623-626.
45. Gris JC, Bourguignon C, Bouvier S, Nouvellon É, Laurent J, Perez-Martin A, et al. Combined oral contraceptive-associated venous thromboembolism revealing an antiphospholipid syndrome: International retrospective study of outcomes. *Thromb Res*. 2022;219:102-108. doi: 10.1016/j.thromres.2022.09.013
46. Крюков ЕВ, Паневин ТС. Антитромбогенная активность сосудистой стенки в период пери- и постменопаузы у женщин с климактерической миокардиодистрофией. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):67-70. [Kryukov EV, Panevin TS. Antithrombogenic vessel wall activity in women with climacteric myocardiodys-

- trophy during the period of peri- and postmenopause. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):67-70 (In Russ.)). doi: 10.25881/BPNMSC.2020.26.26.010
47. Крюков ЕВ, Паневин ТС, Попова ЛВ. Возрастные изменения системы гемостаза. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):9-1. [Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(1):9-12 (In Russ.)] doi: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12
 48. Крюков ЕВ, Попова ЛВ, Васильев СВ, Паневин ТС, Паневина АС, Стромская УА, и др. Ультранизкодозированная менопаузальная гормонотерапия с гидрогестероном: роль в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021;1(73):9-14. [Kryukov EV, Popova LV, Vasiliev SV, Panevin TS, Panevina AS, Stromskaya UA, et al. Ultra-low dose estradiol plus dydrogesterone: A role in prevention of the development and progression of atherosclerosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.17816/brmma63562
 49. Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, Chiu YL, Alo CJ, Howe HL, et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Invest Med*. 1998;46(5):217-222.
 50. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-2557. doi: 10.1002/art.21955
 51. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
 52. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770

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

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

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

Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

Ледина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6354-0475>

Молекулярные механизмы развития феноменов периферической и центральной сенситизации при ревматоидном артрите

А.С. Потапова



А.С. Потапова – Аспирант 2-го года
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель
д.м.н. Каратеев А.Е.

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: Потапова
Алена Сергеевна,
dr.aspotapova@gmail.com
Contacts: Alena Potapova,
dr.aspotapova@gmail.com

Поступила 30.08.2022
Принята 12.01.2023

Современная тактика лечения ревматоидного артрита (РА) направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания, максимальное устранение проявлений болезни и восстановление физической и социальной активности пациентов. Вместе с тем, несмотря на широкий спектр самых современных патогенетических средств, хороший терапевтический ответ удается получить далеко не во всех случаях. Сложной проблемой является т. н. рефрактерный к лечению (difficult to treat) РА, при котором отмечается неэффективность двух и более последовательно назначенных генно-инженерных биологических препаратов или ингибиторов янус-киназы. Одним из важных факторов, негативно влияющих на результат лечения РА, являются функциональные нарушения ноцицептивной системы, такие как периферическая и центральная сенситизация. Эти феномены, связанные со стойкой активацией ноцицептивных нейронов и развитием ноципластических изменений, вызваны системным аутоиммунным воспалением и влиянием различных цитокинов и хемокинов на мембрану нейронов. В данном обзоре рассматриваются молекулярно-биологические аспекты формирования периферической и центральной сенситизации при РА с анализом патогенетической роли отдельных интерлейкинов.

Ключевые слова: рефрактерный ревматоидный артрит, хроническая боль, центральная сенситизация, интерлейкины

Для цитирования: Потапова А.С. Молекулярные механизмы развития феноменов периферической и центральной сенситизации при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):77–86.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF THE PHENOMENA OF PERIPHERAL AND CENTRAL SENSITIZATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Alena S. Potapova

Scientific director – MD, Karateev A.E.

Modern tactics for the treatment of rheumatoid arthritis is aimed at achieving remission or low activity of the disease, the maximum elimination of the manifestations of the disease and the restoration of physical and social activity of patients. At the same time, despite the wide range of the most modern pathogenetic agents, a good therapeutic response can't be obtained in all cases. A difficult problem is the so-called rheumatoid arthritis RA (difficult to treat), in which two or more sequentially prescribed genetically engineered biological drugs or JAK inhibitors are ineffective. One of the important factors negatively affecting the outcome of RA treatment are functional disorders of the nociceptive system, such as peripheral and central sensitization. These phenomena, associated with persistent activation of nociceptive neurons and the development of nociceptive changes, are caused by systemic autoimmune inflammation and the influence of various cytokines and chemokines on the neuronal membrane. This review considers the molecular biological aspects of the formation of peripheral and central sensitization in RA, with a separate analysis of the pathogenetic role of individual interleukins.

Key words: rheumatoid arthritis, refractory, chronic pain, central sensitization, interleukins

For citation: Potapova AS. Molecular mechanisms of the development of the phenomena of peripheral and central sensitization in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):77–86 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-77-86

Основная цель терапии ревматоидного артрита (РА), по рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР), Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) в соответствии со стратегией «лечение до достижения цели» (T2T, «treat-to-target»), — достижение ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) [1]. За последние 30 лет появилось большое количество базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase), способных активно подавлять воспаление, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни пациентов [2, 3]. Сегодня в арсенале российского ревматолога для лечения РА зарегистрированы одиннадцать ГИБП и три ингибитора JAK [1].

Реализация стратегии T2T приводит к снижению риска инвалидности и увеличению продолжительности жизни, о чем свидетельствуют данные проспективных исследований и национальных регистров [4]. Однако целевой уровень активности достигается менее чем у 50% пациентов с РА [5], в связи с чем активно обсуждается проблема труднолечимого или рефрактерного к терапии (D2T, difficult to treat) РА [6, 7].

Причины недостаточного «ответа» на БПВП при РА до конца не известны. Терапия может быть неэффективной из-за недостаточного воздействия БПВП на преобладающий патогенетический механизм РА. По мнению Е.Л. Насонова и соавт. [6], речь идет об использовании «неправильного» препарата, тем более что алгоритм назначения ГИБП и ингибиторов JAK до настоящего времени не разработан, и их выбор носит преимущественно эмпирический характер [8].

Еще одной серьезной проблемой является «вторичная» неэффективность ГИБП из-за нарушения их фармакокинетики вследствие блокады «антилекарственными» антителами [9].

Препятствует достижению ремиссии/НВА и коморбидность. В исследовании J. An и соавт. [10] принимали участие 2925 больных РА и 14 625 лиц без этого заболевания. Было показано, что распространенность коморбидных заболеваний в группе РА гораздо выше, чем в контроле: ≥ 3 коморбидных заболеваний имели 60,4% и 37,2% пациентов; ≥ 5 коморбидных заболеваний — 23,5% и 12,0% пациентов соответственно. Исследование COMORA, которое включало 3920 больных РА, продемонстрировало высокую частоту коморбидности: депрессия выявлена у 15%, астма — у 6,6%, инфаркт миокарда и инсульт — у 6%, новообразования — у 4,5%, хроническая обструктивная болезнь легких — у 3,5%, гепатит С — у 3,0%, гепатит В — у 2,0% больных [11]. Коморбидные остеоартрит, ожирение, депрессия и тревога могут усиливать боль и нарушение функции при РА и стать препятствием для назначения БПВП из-за риска развития опасных нежелательных реакций [12, 13]. Кроме того, коморбидная патология может существенно влиять на оценку активности РА и анализ эффективности БПВП [14–16]. Например, по данным В.В. Рыбаковой и соавт. [17], на результат лечения может влиять психологический статус — низкий уровень жизнестойкости и отсутствие навыка адекватной адаптации к стрессовой ситуации.

Большая роль среди факторов, определяющих «ответ» на лечение, отводится индексу массы тела (ИМТ). Больные РА с ожирением имеют более высокую воспалительную активность, уровень боли и утомляемость, чем пациенты с нормальным ИМТ, что было показано в исследовании TITRATE [18–20]. В работе S. Singh и соавт. [21] оценивалось применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в 54 когортах больных ревматическими заболеваниями ($n=19372$). Ожирение увеличивало риск неэффективности ингибиторов ФНО- α на 60% (отношение шансов (ОШ) — 1,60; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,39–1,83), рост ИМТ на каждый 1 кг/м² увеличивал риск неэффективности на 6,5%. Данные, полученные при наблюдении немецкой когорты больных РА RABBIT ($n=10\,646$), показали, что ожирение ассоциируется со статистически значимым снижением удовлетворенности лечением: ОШ=0,86 (95% ДИ: 0,74–0,99) [22].

Отдельного внимания в качестве фактора, определяющего негативный результат терапии РА, заслуживает низкая приверженность лечению, частота которой при РА колеблется от 23 до 80% [23].

Снижать эффективность БПВП может курение — важный фактор, способствующий постоянной антигенной стимуляции иммунной системы и повышению уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Метаанализ шести когорт больных РА продемонстрировал более высокие темпы рентгенологического прогрессирования артрита у курящих пациентов ($p=0,01$) [24].

В последнее время в качестве одной из центральных причин рефрактерности к терапии при РА активно обсуждается несоответствие между объективными проявлениями заболевания и их субъективной оценкой пациентом. Выраженность ведущих симптомов РА далеко не всегда коррелирует с активностью заболевания, определяемой с помощью стандартных индексов DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Причиной этого являются функциональные изменения болевой системы, определяющие развитие периферической (ПС) и центральной (ЦС) сенситизации, а также психоэмоциональные нарушения [25, 26].

Широкую распространенность ЦС при РА демонстрирует регистр DANBIO, включающий данные о 15 978 пациентах с РА, анкилозирующим спондилитом (АС) и псориазическим артритом (ПсА). Среди 3826 больных РА, анкетированных с помощью опросника PainDETECT, предназначенного для выявления признаков невропатической боли (которые ассоциируются с наличием ЦС), уровень 13–18 баллов (вероятная невропатическая боль) встречался в 24% случаев, >18 баллов (высоко вероятная невропатическая боль) — в 20% случаев [27].

Серия исследований показывает взаимосвязь ЦС с выраженностью боли, функциональных и психоэмоциональных нарушений при РА [28–30]. Наиболее яркое проявление дисфункции ноцицептивной системы — фибромиалгия (ФМ) — очень часто выявляется у пациентов с РА. Метаанализ 40 исследований, проведенный S. Duffield и соавт. [31], показал, что ФМ встречается у 4,9–52,4% больных РА (в среднем у 21%). Сочетание РА и ФМ характеризовалось более тяжелым течением болезни и более высокой активностью (по индексу DAS28).

Периферическая сенситизация

ПС — это повышение чувствительности ноцицепторов, расположенных в органах-мишенях (кожа, мышцы, суставы, внутренние органы), которое проявляется снижением болевого порога и формированием интенсивного афферентного ноцицептивного возбуждения в ответ на слабый болевой или неболевой стимул [32, 33].

Основные активаторы ноцицепторов — биологически активные субстанции, воздействующие на мембрану нейронов непосредственно (ионы H^+ , K^+ , Ca^{2+} , OH^- , свободные жирные кислоты и др.) или через рецепторы (аллогены) [23]. Аллогены выделяются во внеклеточную среду из тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, аденозинтрифосфат), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин (ИЛ) 1, ФНО- α , простагландины, фактор роста нервов (ФРН)), эндотелия (ИЛ-1, ФНО- α , молекулы адгезии, оксид азота (NO, nitric oxide)), плазмы крови (брадикинин, каллидин) и периферических нервных окончаний (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП)) [25, 32, 33].

Активация ноцицепторов может происходить не только прямым путем, при повреждении тканей и воспалении, но и ретроградно, в ходе воздействия патологического процесса на чувствительные корешки или периферические нервы. В таких условиях из периферических терминалей С-волокон в ткани выделяются нейрокинины, которые приводят к расширению кровеносных сосудов и увеличению проницаемости сосудистой стенки для плазменных аллогенов. Одновременно они способствуют высвобождению простагландинов и цитокинов, что приводит к развитию нейрогенного воспаления и возбуждению ноцицепторов [32–34].

Формирование сенситизации тесно связано с активным воспалением, при котором межклеточное пространство насыщается провоспалительными субстанциями с формированием т. н. «воспалительного супа» (inflammatory soup), вызывающего изменение свойств мембраны нервных окончаний, прежде всего — активацию потенциал- и лигандзависимых трансмембранных ионных каналов [32–34]. Одним из главных участников этого процесса является катионный канал TRPV1, т. н. «капсаициновый» или «ванилоидный» рецептор. В обычных условиях TRPV1 реагирует на повышение температуры или контакт с ионами H^+ , активируя термо- и хеморецепторы. Но при взаимодействии мембранных рецепторов с простагландином (ПГ) E_2 (EP_{1-4}) или брадикинином ($B1$ и $B2$), сигнальный путь которых осуществляется через G-белок (GPCR), TRPV1 начинает интенсивно пропускать ионы Ca^{2+} внутрь нейрона [35]. Подобный эффект также отмечается при активации потенциал-зависимых кальциевых каналов. Поступающий в клетку Ca^{2+} выступает в роли биологического «передатчика», активирующего внутриклеточный сигнальный путь (ВСП) через повышение концентрации цикло-АМФ (цАМФ) и фосфорилирование регуляторных белков. Следствием этого становится активация ионных каналов, что облегчает деполяризацию клеточной мембраны и снижает порог возбудимости ноцицептора. Болевые рецепторы становятся более чувствительными к механическому или химическому раздражению, а затем утрачивают свою специфичность, становясь полимодальными, т. е. приобретающая способность воспринимать любые стимулы. Дополнительно активируются так называемые «молчащие»

ноцицепторы, которые начинают функционировать лишь после стимуляции медиаторами воспаления [32–36].

В результате развиваются феномены первичной гипералгезии (короткий и невысокий по интенсивности болевой стимул воспринимается как более длительный и высокоинтенсивный; первичная гипералгезия развивается строго в области поврежденных тканей), вторичной гипералгезии (локализуется шире области первичного повреждения, захватывая здоровые ткани), а также аллодинии (ощущение боли при воздействии неболевых стимулов) [33–36].

Центральная сенситизация

Функциональные изменения болевой системы (от уровня задних рогов спинного мозга (ЗРСМ)), связанные с развитием т. н. «нейропластических процессов», приводят к стойкому повышению болевой чувствительности, нарастающему усилению афферентации при повторных стимулах (феномен «взвинчивания»), снижению антиноцицептивных влияний и возможности возбуждения болевых рецепторов при воздействии неболевых стимулов. Данный феномен носит название центральной сенситизации [35–40].

Ноцицептивный сигнал между нейронами ЗРСМ передается при помощи медиаторов: глутамата, который взаимодействует с AMPA-рецепторами нейрона, и субстанции Р, которая взаимодействует с рецептором нейрокина (NKR, neurokinin receptor). В результате длительной и интенсивной ноцицептивной стимуляции происходит стойкая деполяризация мембран нейронов и накопление избыточного количества нейромедиаторов в синаптическом пространстве (ФРН, субстанция Р, глутамат), что приводит к пролиферации клеток нейроглии и повышению экспрессии ряда цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др. Известно, что нейроны активно участвуют в синтезе ряда нейромедиаторов, таких как глутамат, аденозинтрифосфат (АТФ), субстанция Р, ФРН, КГРП и др. [35–40].

Глутамат связывается с рецепторами NMDA и AMPA; субстанция Р — с NK1, ФРН — с TrkA, затем происходит активация ионных каналов, приводящая к снижению порога возбудимости нейронов [35–41].

Следует отметить, что ЦС тесно связана с иммунными процессами. Аутоантитела, которые образуются при повреждении тканей или аутоиммунном процессе, могут сами вызывать боль, когда их Fab-фрагмент связывается с рецепторами нервных клеток или изменяет пространственную конформацию ионных каналов («аутоиммунная каналопатия»). Этот механизм является важным элементом развития комплексного регионарного болевого синдрома, хронической боли, ассоциированной с антителами к потенциал-зависимым калиевым каналам и синдрома хронической усталости [39, 42].

Многие цитокины, хорошо известные как ключевые элементы патогенеза РА, играют важную роль в развитии хронической боли и формировании ЦС.

Интерферон- γ

Интерферон (ИНФ) γ синтезируется гемопоэтическими клетками — Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами (NK-клетки), моноцитами, макрофагами, а также дендритными клетками, эпителиоцитами

и фибробластами. ИНФ- γ считается одним из центральных элементов регуляции иммунной системы, запускающим биологический ответ на антигенную стимуляцию. Мембранный рецептор ИНФ- γ представлен двумя элементами (ИНФ- γ P1 и ИНФ- γ P2), связанными с системой JAK. Контакт лиганда с рецептором активирует ВСП JAK1,2/STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1). Известен также неканонический путь сигналинга – эндоцитоз и АТФ-зависимая ядерная трансллокация ИНФ- γ , ИНФ- γ P1, JAK1 и JAK2. Развитие полного эффекта ИНФ- γ на геном зависит также от подключения ВСП CaMKII, NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и ATM [43–45].

ИНФ- γ участвует в формировании аутоиммунного воспаления при РА, в частности активируя синовиальные фибробласты и вызывая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) класса II – CD274 (PD-L1) и CD273 (PDCD1LG2), а также стимулируя аутоиммунный ответ на цитруллинированные белки [41–43].

При аутоиммунных заболеваниях отмечается существенное повышение концентрации ИНФ- γ в задних рогах спинного мозга. Этот цитокин вызывает активацию астроцитов и микроглиальных клеток, повышая уровень глутамата (NMDA-зависимый процесс нейропластических изменений), принимая тем самым опосредованное участие в развитии феномена ЦС (рис. 1) [42–44].

Фактор некроза опухоли α

Передача сигналов ФНО- α осуществляется через рецепторы ФНО-P1 и ФНО-P2. Первый из них присутствует на мембране большинства клеток, второй – в основном на эндотелиальных, эпителиальных и иммунных клетках. Активация ФНО-P1 в основном обеспечивает

провоспалительный стимул, в то время как передача сигналов ФНО-P2 дает противовоспалительный эффект и способствует пролиферации клеток [44–46].

Предполагается, что микроглия – основной источник ФНО- α при нейровоспалении. Мощным индуктором экспрессии гена ФНО- α в микроглии является ИНФ- γ , который также повышает экспрессию адгезивных/костимулирующих молекул, активирующих Т-лимфоциты [47, 48].

ФНО- α участвует в развитии гипералгезии и синаптической пластичности и сам вызывает боль, воздействуя на спинной мозг, таламус и миндалевидное тело. Опосредованное влияние ФНО- α на нейроны ЗРСМ и вышележащих отделов ноцицептивной системы играет важную роль в формировании ЦС и хронизации боли [41, 48, 49].

Интерлейкин 1

Одним из важнейших медиаторов воспаления при РА является ИЛ-1. Его продукция осуществляется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами [50]. ИЛ-1 способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани. Существуют две формы ИЛ-1 – ИЛ-1 α , представленный в виде молекулы, которая способна проводить сигнал, будучи связана с мембраной, и ИЛ-1 β , действие которого возможно только после перехода в активную растворимую форму посредством взаимодействия с каспазой 1 (ICE). Обе формы связываются с одним рецептором (ИЛ-1-P1) и далее взаимодействуют с белком ИЛ-1 RAcP (ко-рецептор), осуществляющим передачу провоспалительного сигнала [51, 52].

ИЛ-1 β продуцируется различными типами клеток, в наибольшей степени – врожденной иммунной системы,

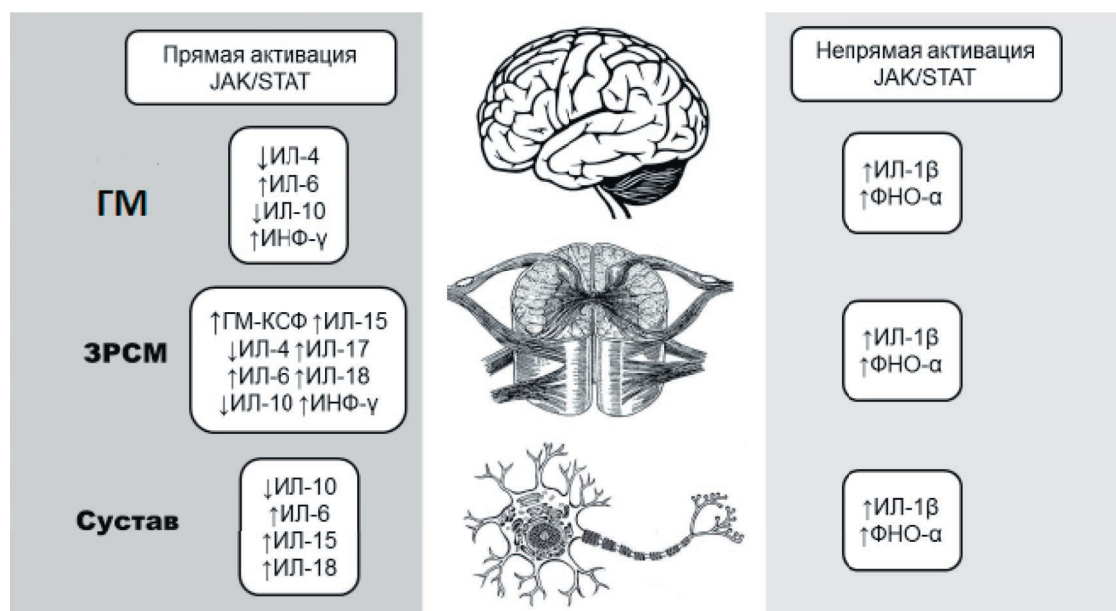


Рис. 1. Влияние цитокинов на ноцицептивную систему в зависимости от внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT: JAK – янус-киназа (Janus kinase); STAT – сигнальный белок и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription); ГМ – головной мозг; ИЛ – интерлейкин; ИНФ- γ – интерферон- γ ; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ЗРСМ – задние рога спинного мозга; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ↑ – проноцицептивное действие; ↓ – антиноцицептивное действие

такими как моноциты и макрофаги, в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов «патоген-ассоциированным молекулярным паттерном» (PAMP, pathogen-associated molecular pattern) или «молекулярным паттерном повреждения» (DAMP, damage-associated molecular pattern). Контакт клетки с PAMP и DAMP необходим для процессинга — перехода неактивной формы про-ИЛ-1 β в активную (под воздействием каспазы 1), а также для сборки инфламасомы — органеллы, осуществляющей ускоренную продукцию ИЛ-1 β . ИЛ-1 β является мощным проинфламаторным лигандом, вызывающим ПС и ЦС [53, 54].

Интерлейкин 6

Сигнальной субъединицей, необходимой для контакта ИЛ-6 с его рецептором, является гликопротеин gp130. При взаимодействии комплекса ИЛ-6/рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6Р) происходит димеризация gp130, которая в свою очередь активирует ВСП JAK/STAT. Эффекты воздействия ИЛ-6 на клетки при передаче сигнала через рецептор определяются совокупностью функций активированных генов мишеней, причем у разных типов клеток может активироваться различный набор генов. Существует альтернативный сигнальный каскад — так называемый «транс-сигналинг», — в котором задействована растворимая форма ИЛ-6Р (рИЛ-6Р), «слущенная» с поверхности клеток в результате действия металлопротеиназ или же образованная в результате альтернативного сплайсинга. Комплекс рИЛ-6Р/ИЛ-6 способен вызывать гомодимеризацию субъединиц gp130 на клетках, не имеющих ИЛ-6Р, тем самым существенно расширяя возможный спектр мишеней цитокина [25, 55].

ИЛ-6 может принимать участие в дифференцировке и регенерации нейронов, что подтверждает роль комплекса рИЛ-6Р/ИЛ-6 в стимуляции роста аксонов (спраунтинг) [56, 57].

ИЛ-6 непосредственно участвует в развитии боли при различных состояниях, включая травмы, инфекционные заболевания, аутоиммунные процессы, злокачественные новообразования и др. [58]. У пациентов с РА уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости увеличивается в сотни, в сыворотке крови — в десятки раз. Повышенные уровни ИЛ-6 вызывают дальнейшее нарастание выработки ИЛ-6 через механизм положительной обратной связи. ИЛ-6 способен активировать афферентные сенсорные нейроны, что является начальным этапом, ведущим к восприятию боли [59]. ИЛ-6 способствует развитию ноцицептивной пластичности посредством трансляции в сенсорных нейронах, включая активацию TRPV1 и TRPV2 [25, 60]. Кроме того, ИЛ-6 может вызывать стойкую возбудимость нейронов центральной нервной системы, что приводит к распространенной боли, гипералгезии и аллодинии (рис. 2) [41, 61].

Доказано, что циркулирующий ИЛ-6 может преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Следует отметить, что многие фармакологические препараты для лечения РА, включая ингибиторы ИЛ-6, представляют собой крупные белковые структуры и не могут проникать через ГЭБ. Отсюда следует, что центральные эффекты ИЛ-6 могут сохраняться или устраняться лишь частично, несмотря на терапию ГИБП [61–63].

Интерлейкин 17

ИЛ-17 в виде шести изоформ (A–F) синтезируется Т-хелперами Th17, НК-клетками, тучными клетками и нейтрофилами. ИЛ-17А обладает выраженным провоспалительным потенциалом, который реализуется после контакта с соответствующими рецепторами — ИЛ17A-R, ИЛ17F-R и ИЛ-17A/F-R. Рецепторы ИЛ17 состоят из внутреннего цитоплазматического компонента SEF/IL-17R (SEFIR) и компонента внешней активации (CBAD) [50, 64, 65].

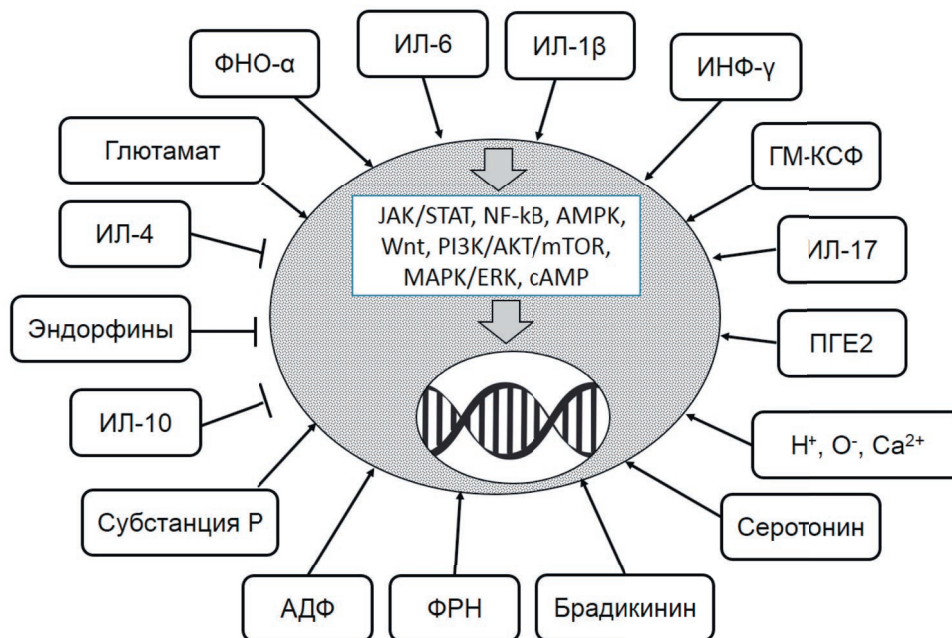


Рис. 2. Молекулярные аспекты развития гипералгезии: ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; ИЛ — интерлейкин; ИНФ- γ — интерферон- γ ; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ПГЕ2 — простагландин E2; ФРН — фактор роста нервов; АДФ — аденозиндифосфат

ИЛ-17 играет ключевую роль в развитии энтезита при спондилоартритах и считается важнейшим элементом патогенеза этих заболеваний. Однако ИЛ-17 принимает активное участие и в развитии аутоиммунного воспаления при РА. Так, в синовиальной жидкости пациентов с РА отмечается значительное повышение уровня ИЛ-17А [66, 67].

Взаимодействие ИЛ-17А с соответствующим рецептором запускает собственный ВСП, ассоциированный с NF- κ B, MAPK и CCAAT. С другой стороны, ИЛ-17А может запускать ВСП через систему JAK-STAT. Передача сигнала ИЛ-17А через JAK2/STAT1 и STAT3 имеет большое значение в активации астроцитов в процессе асептического нейронального воспаления [68, 69]. Активация этого пути увеличивает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, ответственного за неоангиогенез и проницаемость ГЭБ [70, 71]. Рецепторы ИЛ-17 широко представлены на мембране сенсорных нейронов, что указывает на роль ИЛ-17 как модулятора ноцицепции [72]. ИЛ-17 «запускает» синтез таких провоспалительных цитокинов, как гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-1 β , ФНО- α , хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8, CXCL10), а также циклооксигеназы (ЦОГ) 2 [64, 65]. ИЛ-17 увеличивает выработку матриксных металлопротеиназ, а также усиливает процесс костной резорбции через взаимодействие с RANKL [73].

Интерлейкин 4

ИЛ-4 — противовоспалительный цитокин с антиноцицептивным влиянием. Он продуцируется Т-хелперами 2-го типа и способен ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, активацию ВСП NF- κ B, вызывать активацию В-лимфоцитов, стимулировать продукцию иммуноглобулинов. ИЛ-4 индуцирует экспрессию молекул МНС II класса на макрофагах и дендритных клетках, принимая участие в их созревании и активации. Важно отметить, что этот цитокин способен подавлять пролиферацию синовиоцитов, стимулированную цитокинами и факторами роста [74, 75].

ИЛ-4 взаимодействует с двумя рецепторами — ИЛ-4Р1 и ИЛ-4Р2. Первый из них определяется на гемопоэтических клетках лимфоидной (Т- и В-клетки) и миелоидной линии, и его стимуляция вызывает активацию JAK1, JAK3/STAT6. Этот путь известен как важнейший стимул дифференцировки моноцитов в сторону М2 (альтернативных) макрофагов, разрушающих нейтрофилы, цитокины и иммунные комплексы и оказывающих противовоспалительное и антиноцицептивное действие [76]. Кроме того, ИЛ-4Р1 связывается с субстратом 2 рецептора инсулина, что приводит к активации путей PI3K/Akt и Ras/MEK/Erk, участвующих в клеточной пролиферации и торможении апоптоза [77].

Интерлейкин 10

ИЛ-10, известный как «фактор, ингибирующий синтез цитокинов» (CSIF, cytokine synthesis inhibitory factor), оказывает противовоспалительное действие, снижая активность клеток иммунной системы. ИЛ-10 в основном секретируется активированными Т-клетками, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, NK-клетками

и В-лимфоцитами [78, 79]. Он высвобождается при активации этих клеток эндогенными и экзогенными медиаторами, такими как липополисахариды, катехоламины и препараты, повышающие уровень цАМФ. ИЛ-10 ослабляет эффекты провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 и ИЛ-2, при обширных инфекциях и травмах, предотвращая аутовоспалительное повреждение тканей.

ИЛ-10 — гомодимер, который связывается с рецепторным комплексом, состоящим из двух субъединиц ИЛ-10Р- α и двух субъединиц ИЛ-10Р- β [80, 81]. Взаимодействие с рецептором ИЛ-10 активирует ВСП JAK-STAT. В частности ИЛ-10 влияет на активацию JAK1 (связанного с α -цепью рецептора ИЛ-10) и Tyk2 (связанного с β -цепью рецептора ИЛ-10) и индуцирует «включение» STAT1 и STAT3, а в некоторых клетках STAT5. Этот ВСП оказывает модулирующее действие на иммунокомпетентные клетки, снижая активацию М1-макрофагов и Т-хелперов, уменьшает выработку провоспалительных медиаторов (в т. ч. лигандов для рецепторов трансмембранных нейрональных каналов), а также стимулирует образование Т-регуляторных клеток (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) [80–82].

Интерлейкин 13

ИЛ-13 оказывает на иммунные клетки действие, подобное действию близкого по структуре ИЛ-4, с которым они имеют общий рецептор. Высокое сродство ИЛ-13 к рецептору (ИЛ-13Р1) дополнительно увеличивает вероятность образования гетеродимера с ИЛ-4Р1 и продукции рецептора ИЛ-4 типа 2. Активный комплекс ИЛ-13 и ИЛ-4Р- α использует для передачи биологического сигнала путь JAK-STAT6. В результате активации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 происходит нормализация ноцицепции — снижается избыточное возбуждение нейронов и происходит стабилизация трансмембранных ионных каналов [83, 84].

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГМ-КСФ — плюрипотентный цитокин, который синтезируется большим числом иммунокомпетентных (Т- и В-лимфоциты, макрофаги) и мезенхимальных клеток (фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки). ГМ-КСФ вызывает дифференцировку и активацию моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и базофилов; участвует в презентации антигенов дендритными клетками, синтезе ИЛ и хемокинов, стимулирует продукцию моноцитами и макрофагами активатора плазминогена, фагоцитоз и продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, а также выступает в роли мощного хемоаттрактанта гемопоэтических клеток [85–87].

При РА мРНК данного цитокина широко экспрессируется фибробласто-подобными синовиоцитами; в синовиальной жидкости определяется значительное повышение уровня ГМ-КСФ; на моноцитах периферической крови существенно возрастает число рецепторов ГМ-КСФ. В ряде экспериментов продемонстрирована опосредованная ИЛ-1 и ФНО- α гиперпродукция ГМ КСФ в культурах хондроцитов и синовиальных фибробластов, а также показана способность данного цитокина стимулировать продукцию этих и других провоспалительных цитокинов [86, 87].

Мембранный рецептор ГМ-КСФ представляет собой белок-гетеродимер, содержащий две субъединицы — α - (GM-CSFR α или CD116) и β - (GM-CSFR β или CD131), — входящие в комплекс рецепторов ИЛ-3 и ИЛ-5. Связывание ГМ-КСФ осуществляет субъединица α -, в то время как β - определяет передачу сигнала. Трансляция сигнала ГМ-КСФ происходит через ВСП JAK2/STAT5 и стимулирует экспрессию генов основных провоспалительных и проноцицептивных субстанций — ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ЦОГ-2, ПГЕ2-синтазы, ЛОГ-5 и др. [88, 89]. ГМ-КСФ рассматривается как одно из центральных звеньев развития хронической боли, в т. ч. связанной с ЦС и органическим поражением соматосенсорной системы [90–92].

Заключение

Одной из основных проблем, определяющих недостаточный ответ пациентов с РА на современную базисную противовоспалительную терапию, являются дисфункция ноцицептивной системы и психоэмоциональные нарушения, вызывающие избыточную и неадекватную реакцию на основные клинические проявления заболевания. Особое значение здесь имеют феномены ПС и ЦС, связанные

с нейропластическими процессами, которые проявляются значительным снижением болевого порога, гипералгезией и распространенной болью. Патогенез ПС и ЦС тесно связан с аутоиммунным воспалением, вызывающим стойкую активацию болевых рецепторов, постоянную ноцицептивную афферентацию и прямое негативное влияние медиаторов воспаления и цитокинов на мембрану нейронов, а также глиальное окружение. Таким образом, более глубокое понимание роли отдельных цитокинов в развитии хронической боли и ЦС при РА позволит сформулировать новые подходы к лечению этого тяжелого заболевания с использованием широкого спектра ГИБП и ингибиторов JAK.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
2. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
3. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276–289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
4. Ajejanova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: Latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(10):249–262. doi: 10.1177/1759720X17720366
5. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
6. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
7. Roodenrys NMT, Hama 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
8. Romao VC, Vital EM, Fonseca JE, Buch MH. Right drug, right patient, right time: Aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19:1–13. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
9. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M, Barnette T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: Lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):210–220. doi: 10.1093/rheumatology/kev277
10. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and health-care expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2717–2726. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2
11. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
12. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA, Williams DA, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):2006–2014. doi: 10.1002/art.38682
13. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
14. Pasma A, Spijker A, Hazes JMW, Busschbach JJV, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18–28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.001
15. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Глухова СИ, и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):439–448. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, et al. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: The role of comorbid mental and somatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):439–448 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-439-448
16. Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезней — к оценке комплекса болезней. *Современная ревматология*.

- 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
17. Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. *Современная ревматология*. 2020;14(2):27-34. [Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34
18. Poudel D, George MD, Baker JF. The impact of obesity on disease activity and treatment response in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(9):56. doi: 10.1007/s11926-020-00933-4
19. George MD, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(1):6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
20. Lee SY, Ibrahim F, Tom BDM, Nikiphorou E, Williams FMK, Lempp H, et al. Baseline predictors of remission, pain and fatigue in rheumatoid arthritis: The TITRATE trial. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):278. doi: 10.1186/s13075-021-02653-1
21. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Vande Casteele N, Zarrinpar A, Prokop LJ, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123
22. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhauer A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: Data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290
23. Anghel LA, Farcaș AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1151-1166. doi: 10.2147/PPA.S165101
24. de Rooy DP, van Nies JA, Kapetanovic MC, Kristjansdottir H, Andersson ML, Forslind K, et al. Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: A study on six cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1384-1387. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203940
25. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: Mechanisms, metrology, and emerging targets – A focus on the JAK-STAT pathway. *Pain Res Manag*. 2018;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215
26. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
27. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014
28. Adami G, Gerrata E, Atzeni F, Benini C, Vantaggiato E, Rotta D, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
29. Saitou M, Noda K, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. Central sensitisation features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: A cross-sectional study using the central sensitisation inventory. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):980-987. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/msy022
30. Heisler AC, Song J, Dunlop DD, Wohlfahrt A, Bingham CO III, Bolster MB, et al. Association of pain centralization and patient-reported pain in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(8):1122-1129. doi: 10.1002/acr.23994
31. Duffield S, Miller N, Zhao S, Goodson N. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
32. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-1257. doi: 10.1038/nm.2235
33. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):693-704. [Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):693-704 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-693-704
34. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014;39(3):508-519. doi: 10.1111/ejn.12462
35. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216-241. doi: 10.1002/ejp.1140
36. Ghosh K, Pan HL. Epigenetic mechanisms of neural plasticity in chronic neuropathic pain. *ACS Chem Neurosci*. 2022;13(4):432-441. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00841
37. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(Suppl 3):2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
38. Филатова ЕС. Роль центральной сенситизации в формировании и поддержании хронической боли у пациентов с заболеваниями суставов. *Терапия*. 2021;7-1(43):90-96. [Filatova ES. The role of central sensitization in the formation and maintenance of chronic pain in patients with joint diseases. *Therapy*. 2021; 7-1(43):90-96 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2021.1.90-96
39. Филатова ЕС. Роль центральной нервной системы в формировании и поддержании хронической боли у пациентов с заболеваниями суставов. *Opinion Leader*. 2019;3(21):46-52. [Filatova ES. The role of the central nervous system in the formation and maintenance of chronic pain in patients with joint diseases. *Opinion Leader*. 2019;3(21):46-52 (In Russ.)].
40. Филатова ЕС, Лила АМ. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. *Современная ревматология*. 2021;15(2):43-49. [Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):43-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49
41. Goebel A. Autoantibody pain. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):552-557. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.011
42. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
43. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):278-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.008
44. Kato M. New insights into IFN- γ in rheumatoid arthritis: Role in the era of JAK inhibitors. *Immunol Med*. 2020;43(2):72-78. doi: 10.1080/25785826.2020.1751908
45. Carvalho AÉS, Sousa MRR, Alencar-Silva T, Carvalho JL, Saldanha-Araujo F. Mesenchymal stem cells immunomodulation: The road to IFN- γ licensing and the path ahead. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;47:32-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.05.006
46. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922

47. Salomon BL. Insights into the biology and therapeutic implications of TNF and regulatory T cells. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17(8):487-504. doi: 10.1038/s41584-021-00639-6
48. Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):807-816. doi: 10.1186/ar1743
49. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(9):3731-3736. doi: 10.1073/pnas.1011774108
50. Boakye PA, Tang SJ, Smith PA. Mediators of neuropathic pain; focus on spinal microglia, CSF-1, BDNF, CCL21, TNF- α , Wnt ligands, and interleukin 1 β . *Front Pain Res (Lausanne).* 2021;2:698157. doi: 10.3389/fpain.2021.698157
51. Andrade P, Visser-Vandewalle V, Hoffmann C, Steinbusch HVM, Daemen MA, Hoogland G. Role of TNF- α during central sensitization in preclinical studies. *Neurol Sci.* 2011;32(5):757-771. doi: 10.1007/s10072-011-0599-z
52. Woś I, Tabarkiewicz J. Effect of interleukin-6, -17, -21, -22, and -23 and STAT3 on signal transduction pathways and their inhibition in autoimmune arthritis. *Immunol Res.* 2021;69(1):26-42. doi: 10.1007/s12026-021-09173-9
53. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic N, Djonov V, Volarevic N. The role of interleukin 1 receptor antagonist in mesenchymal stem cell-based tissue repair and regeneration. *Biofactors.* 2020;46(2):263-275. doi: 10.1002/biof.1587
54. Starobova H, Nadar EI, Vetter I. The NLRP3 inflammasome: Role and therapeutic potential in pain treatment. *Front Physiol.* 2020;11:1016. doi: 10.3389/fphys.2020.01016
55. Arranz L, Arriero MDM, Villatoro A. Interleukin-1 β as emerging therapeutic target in hematological malignancies and potentially in their complications. *Blood Rev.* 2017;31(5):306-317. doi: 10.1016/j.blre.2017.05.001
56. Mayer-Barber KD, Yan B. Clash of the cytokine titans: Counter-regulation of interleukin-1 and type I interferon-mediated inflammatory responses. *Cell Mol Immunol.* 2017;14(1):22-35. doi: 10.1038/cmi.2016.25
57. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):1885-1895. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
58. März P, Otten U, Rose-John S. Neural activities of IL-6-type cytokines often depend on soluble cytokine receptors. *Eur J Neurosci.* 1999;11(9):2995-3004. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00755.x
59. Dubový P, Hradilová-Sviženská I, Klusáková I, Bražda V, Joukal M. Interleukin-6 contributes to initiation of neuronal regeneration program in the remote dorsal root ganglia neurons after sciatic nerve injury. *Histochem Cell Biol.* 2019;152(2):109-117. doi: 10.1007/s00418-019-01779-3
60. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: An emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):141. doi: 10.1186/s12974-016-0607-6
61. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3537-3545. doi: 10.1172/JCI36389
62. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
63. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388
64. Maślińska M, Trędzior B, Krzystanek M. Dysbiosis, gut-blood barrier rupture and autoimmune response in rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Reumatologia.* 2021;59(3):180-187. doi: 10.5114/reum.2021.107588
65. Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K, Figiel M. From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2022;162(1):89-108. doi: 10.1111/jnc.15509
66. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9
67. Zhang A, Lee YC. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): From cytokines to central sensitization. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(5):603-610. doi: 10.1007/s11914-018-0473-5
68. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol.* 2000;164(5):2832-2838. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2832
69. Misra S, Mondal S, Chatterjee S, Dutta S, Sinha D, Bhattacharjee D, et al. Interleukin-17 as a predictor of subclinical synovitis in the remission state of rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2022;153:155837. doi: 10.1016/j.cyt.2022.155837
70. Pinto LG, Cunha TM, Vieira SM, Lemos HP, Verri WA Jr, Cunha FQ, et al. IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice. *Pain.* 2010;148(2):247-256. doi: 10.1016/j.pain.2009.11.006
71. Segond von Banchet G, Boettger MK, König C, Iwakura Y, Bräuer R, Schaible HG. Neuronal IL-17 receptor upregulates TRPV4 but not TRPV1 receptors in DRG neurons and mediates mechanical but not thermal hyperalgesia. *Mol Cell Neurosci.* 2013;52:152-160. doi: 10.1016/j.mcn.2012.11.006
72. You T, Bi Y, Li J, Zhang M, Chen X, Zhang K, et al. IL-17 induces reactive astrocytes and up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) through JAK/STAT signaling. *Sci Rep.* 2017;7:41779. doi: 10.1038/srep41779
73. Beazley-Long N, Hodge D, Ashby WR, Bestall SM, Almahasneh F, Durrant AM, et al. VEGFR2 promotes central endothelial activation and the spread of pain in inflammatory arthritis. *Brain Behav Immun.* 2018;74:49-67. doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.012
74. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia.* 2002;40(2):140-155. doi: 10.1002/glia.10161
75. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;123:14-21. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014
76. Busch-Dienstfertig M, González-Rodríguez S. IL-4, JAK-STAT signaling, and pain. *JAKSTAT.* 2013;2(4):e27638. doi: 10.4161/jkst.27638
77. Vanderwall AG, Milligan ED. Cytokines in pain: Harnessing endogenous anti-inflammatory signaling for improved pain management. *Front Immunol.* 2019;10:3009. doi: 10.3389/fimmu.2019.03009
78. Ross EA, Devitt A, Johnson JR. Macrophages: The good, the bad, and the gluttony. *Front Immunol.* 2021;12:708186. doi: 10.3389/fimmu.2021.708186
79. So EY, Oh J, Jang JY, Kim JH, Lee CE. Ras/Erk pathway positively regulates Jak1/STAT6 activity and IL-4 gene expression in Jurkat T cells. *Mol Immunol.* 2007;44(13):3416-3426. doi: 10.1016/j.molimm.2007.02.022
80. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(2):71-82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):71-82 (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
81. Zdanov A. Structural analysis of cytokines comprising the IL-10 family. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(5):325-330. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.08.003
82. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, Khan AA, Advani J, Gowda H, et al. A network map of interleukin-10 signaling pathway. *J Cell Commun Signal.* 2016;10(1):61-67. doi: 10.1007/s12079-015-0302-x
83. Gregori S, Amodio G, Passerini L, Santoni de Sio FR. Alteration of interleukin-10-producing type 1 regulatory cells in autoimmune diseases. *Curr Opin Hematol.* 2022;29(4):218-224. doi: 10.1097/MOH.0000000000000720

84. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(1):41-52. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.10.004
85. Quarta A, Berneman Z, Ponsaerts P. Neuroprotective modulation of microglia effector functions following priming with interleukin 4 and 13: Current limitations in understanding their mode-of-action. *Brain Behav Immun.* 2020;88:856-866. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.023
86. Campbell IK, Rich MJ, Bischof RJ, Hamilton JA. The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: Exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF. *J Leukoc Biol.* 2000;68(1):144-150.
87. Cook AD, Braine EL, Campbell IK, Hamilton JA. Blockade of collagen-induced arthritis post-onset by antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): Requirement for GM-CSF in the effector phase of disease. *Arthr Res.* 2001;3(5):293-298. doi: 10.1186/ar318
88. Hamilton JA. GM-CSF-dependent inflammatory pathways. *Front Immunol.* 2019;10:2055. doi: 10.3389/fimmu.2019.02055
89. Crotti C, Agape E, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: Future prospects. *Drugs.* 2019;79(16):1741-1755. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
90. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(6):355-363. doi: 10.1038/s41584-019-0221-y
91. Nicol LSC, Thornton P, Hatcher JP, Glover CP, Webster CI, Burrell M, et al. Central inhibition of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is analgesic in experimental neuropathic pain. *Pain.* 2018;159(3):550-559. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001130
92. Franzen R, Bouhy D, Schoenen J. Nervous system injury: Focus on the inflammatory cytokine 'granulocyte-macrophage colony stimulating factor'. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):76-78. doi: 10.1016/j.neulet.2003.12.018

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

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁴ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630090, Российская Федерация, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10
⁵УЗ «1-я Городская клиническая больница» 220013, Республика Беларусь, Минск, просп. Независимости, 64
⁶ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» 220013, Республика Беларусь, Минск, ул. Бровки, 3
⁷УО «Белорусский государственный медицинский университет» 220116, Республика Беларусь, Минск, ул. Дзержинского, 83
⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR

В.И. Мазуров¹, А.М. Лиля^{2,3}, М.А. Королев⁴, А.М. Пристром^{5,6}, Е.В. Кундер^{5,6}, Н.Ф. Сорока⁷, А.А. Кастанаян⁸, Т.В. Поварова⁹, Т.В. Плаксина¹⁰, О.В. Антипова¹¹, Д.Г. Кречикова¹², С.А. Смакотина^{13,14}, О.А. Цюпа¹⁵, Е.В. Пунтус¹⁶, Т.А. Раскина¹⁷, Л.Н. Шилова¹⁸, Т.В. Кропотина¹⁹, О.Б. Несмеянова²⁰, Т.А. Попова²¹, И.Б. Виноградова²², Е.А. Докукина²³, А.В. Плотнокова²³, П.С. Пухтинская²³, А.В. Зинкина-Орихан²³, Ю.Н. Линькова²³, А.В. Еремеева²³, А.А. Луцкий²³, Е.Л. Насонов^{2,24}

В представленных ранее результатах 24-недельного периода рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы левилимаба SOLAR у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) продемонстрировано превосходство левилимаба над плацебо. В настоящей статье представлены результаты 52-недельного наблюдения, полученные в открытом периоде исследования SOLAR.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов с резистентным к МТ активным ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 21 исследовательском центре в Российской Федерации и Республике Беларусь в период с ноября 2019 по октябрь 2021 г.

154 взрослых в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом РА были рандомизированы (2:1) в группу левилимаба (162 мг подкожно, 1 раз в неделю) + МТ ($n=102$) или плацебо + МТ ($n=52$).

После 24-й недели исследования все пациенты продолжали получать левилимаб в открытом режиме.

Субъекты, достигшие DAS28-CPB (Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка) $\leq 2,6$ на 24-й неделе, были переведены на поддерживающий (1 раз в 2 недели) режим применения левилимаба с 28-й недели — группы левилимаб QW/Q2W и плацебо/левилимаб Q2W. Группа плацебо/левилимаб Q2W состояла только из одного пациента с DAS28-CPB $\leq 2,6$ на 24-й неделе, поэтому не была включена в анализ. Пациенты с DAS28-CPB $> 2,6$ с 28-й недели продолжали получать левилимаб 1 раз в неделю — группа левилимаб QW и плацебо/левилимаб QW.

Анализ эффективности был проведен в группе всех рандомизированных пациентов. Если у пациентов отсутствовали данные в связи с исключением из исследования или назначением терапии спасения, они считались не ответившими на лечение. В остальных случаях замещение пропущенных данных не выполнялось. Безопасность оценивали путем мониторинга нежелательных явлений (НЯ) в популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу левилимаба ($n=152$).

Результаты. Лучший ответ на лечение наблюдался в группе левилимаб QW/Q2W, поскольку она состояла из пациентов, достигших DAS28-CPB $\leq 2,6$ на 24-й неделе. В данной временной точке у 15 (55,6%) из 27 пациентов был получен ответ ACR70 (70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологии (ACR, American College of Rheumatology)). 23 (85,2%) из 27 пациентов достигли ремиссии РА по DAS28-CPB ($< 2,6$). 7 (25,9%) из 27 пациентов достигли ремиссии РА по критериям ACR/EULAR (Европейский альянс ревматологических ассоциаций, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2011 г. После перехода на поддерживающий режим введения левилимаба частота ответа ACR70 и DAS28-CPB $< 2,6$ существенно не менялась, составляя к 52-й неделе 17 (63,0%) и 21 (77,8%) из 27 пациентов соответственно. Следует отметить, что доля пациентов с ремиссией РА по критериям ACR/EULAR 2011 к 52-й неделе увеличилась до 44,4% (12 из 27 пациентов группы левилимаб QW/Q2W).

В группу левилимаб QW не входили субъекты, которые достигли значимого ответа на лечение на 24-й неделе и составили группу левилимаб QW/Q2W. Поэтому частота ответа ACR70 и ремиссии в группе левилимаб QW на 24-й неделе была близка к нулю. Однако продолжение терапии левилимабом в стандартном режиме 1 раз в неделю у тех, кто не достиг DAS28-CPB $\leq 2,6$ на 24-й неделе, к 52-й неделе индуцировало ответ ACR70 у 37 (36,0%), ремиссию DAS28-CPB — у 35 (46,7%) и ремиссию по критериям ACR/EULAR 2011 — у 8 (10,7%) из 75 пациентов.

Наиболее частыми НЯ (наблюдавшимися у $\geq 5\%$ субъектов) были повышение уровня холестерина (30,3%) и аланинаминотрансферазы (23,0%), снижение числа лимфоцитов (17,1%) и нейтрофилов (16,4%), а также повышение уровня триглицеридов (13,8%), билирубина (11,2%), аспартатаминотрансферазы (9,9%) и снижение числа лейкоцитов (9,9%). Положительный результат анализа высвобождения интерферона γ с антигеном *Mycobacterium tuberculosis* отмечался у 7,2%, а реакции в месте инъекции левилимаба — у 5,9% пациентов. Летальных исходов в ходе исследования зарегистрировано не было.

Заключение. Результаты открытого периода исследования подтвердили длительную эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с МТ у пациентов с активным резистентным к МТ РА и позволили сделать вывод о возможности перехода на поддерживающий режим применения левилимаба (162 мг подкожно 1 раз в 2 недели) у достигших ремиссии РА на 24-й неделе терапии

⁹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов»
410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7
¹⁰ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
603126, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
¹¹ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»
664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118
¹²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» г. Смоленск»
214025, Российская Федерация, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15
¹³ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»
650066, Российская Федерация, Кемерово, просп. Октябрьский, 22
¹⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
¹⁵КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гудла, г. Барнаул»
656050, Российская Федерация, Барнаул, ул. Юрина, 166а
¹⁶ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница»
614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Пушкина, 85
¹⁷ГБУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн»
650000, Российская

Ключевые слова: левилимаб, моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, ревматоидный артрит

Для цитирования: Мазуров ВИ, Лиля АМ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, Поварова ТВ, Плаксина ТВ, Антипова ОВ, Кречикова ДГ, Смакотина СА, Цюпа ОА, Пунтус ЕВ, Раскина ТА, Шилова ЛН, Кропотина ТВ, Несмеянова ОБ, Попова ТА, Виноградова ИБ, Докукина ЕА, Плотникова АВ, Пухтинская ПС, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Еремеева АВ, Луцкий АА, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):87–99.

EFFICACY AND SAFETY OF LEVILIMAB IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: 56-WEEK RESULTS OF PHASE III RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL SOLAR

Vadim I. Mazurov¹, Aleksander M. Lila^{2,3}, Maxim A. Korolev⁴, Andrei M. Prystrom^{5,6}, Alena V. Kundzer^{5,6}, Nikolay F. Soroka⁷, Alexander A. Kastanayan⁸, Tatyana V. Povarova⁹, Tatiana V. Plaksina¹⁰, Olga V. Antipova¹¹, Diana G. Krechikova¹², Svetlana A. Smakotina^{13,14}, Oksana A. Tciupa¹⁵, Ekaterina V. Puntus¹⁶, Tatiana A. Raskina¹⁷, Ludmila N. Shilova¹⁸, Tatyana V. Kropotina¹⁹, Olga B. Nesmeyanova²⁰, Tatiana A. Popova²¹, Irina B. Vinogradova²², Ekaterina A. Dokukina²³, Aleksandra V. Plotnikova²³, Polina S. Pukhtinskaia²³, Arina V. Zinkina-Orikhan²³, Yulia N. Linkova²³, Anna V. Eremeeva²³, Anton A. Lutckii²³, Evgeny L. Nasonov^{2,24}

Background. Previously, 24-week results of phase III double-blind, placebo-controlled randomized clinical study (SOLAR) of levilimab in subjects with active rheumatoid arthritis (RA) proved a superiority of levilimab over placebo. Here we present 1-year efficacy and safety data of the SOLAR study.

Objective – to evaluate the efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate (MTX) in subjects with MTX resistant active RA.

Methods. The study was conducted at 21 clinical sites in Russia and Belarus. All randomized subjects have completed the study between November 2019 and October 2021.

154 adults, aged ≥ 18 years with confirmed diagnosis of RA were randomly assigned (2:1) to receive either levilimab (162 mg, SC, QW) + MTX ($n=102$) or placebo + MTX ($n=52$).

After W24 of the study all subjects continued to receive open label levilimab. Subjects who have achieved DAS28-CRP ≤ 2.6 at W24 were switched to maintenance (Q2W) regimen of levilimab at W28 (LVL QW/Q2W and PBO/LVL Q2W arms). Those with DAS28-CRP > 2.6 at W28 continued with QW regimen (LVL QW and PBO/LVL QW arm). The PBO/LVL Q2W arm contained only one subject, thus not included in the analysis. The efficacy analysis was done in a population of all randomized subjects. Those with missing data due to study discontinuation or rescue therapy prescription were considered non-responders. Otherwise, the analysis was performed on complete cases.

Safety was assessed through monitoring of adverse events (AEs) in a population of those, who received at least one dose of LVL ($n=152$).

Results. Better response to treatment was observed in LVL QW/Q2W as it composed of those who reach DAS28-CRP ≤ 2.6 at W24. At this time point 15/27 (55.6%) of them achieved ACR70; 23/27 (85.2%) achieved DAS28-CRP remission (< 2.6) and 7/27 (25.9%) achieved ACR/EULAR 2011 remission of RA. After switching to LVL Q2W, rates of ACR70 and DAS28-CRP < 2.6 did not significantly changed until W52: 17/27 (63.0%) and 21/27 (77.8%), respectively, yet the proportion of subject with ACR/EULAR 2011 remission further increased and reached 12/27 (44.4%).

LVL QW arm was diminished by subjects who achieved high response to treatment at W24 and composed LVL QW/Q2W arm. Thus, ACR70, and remissions rate in this arm was close to zero at W24. However, continuation of LVL QW in those who not achieved DAS28-CRP ≤ 2.6 at W24 induced ACR70 response in 37/75 (36.0%), DAS28-CRP remission in 35/75 (46.7%) and ACR/EULAR 2011 remission in 8/75 (10.7%) at W52. The most common adverse events (reported in $\geq 5\%$ of subjects) were blood cholesterol increase (30.3%), ALT increase (23.0%), lymphocyte count decrease (17.1%), ANC decrease (16.4%), blood triglycerides increase (13.8%), bilirubin increase (11.2%), AST increase (9.9%), WBC decrease (9.9%), IGRA with *Mycobacterium tuberculosis* antigen positive (7.2%) and injection site reactions (5.9%). No deaths were occurred.

Conclusions. Open label period confirmed the lasting efficacy and safety of levilimab in combination with MTX in subjects with MTX resistant active RA and suggested the possibility of switching to maintenance (Q2W) regimen in those who achieved remission of RA at week 24.

Key words: levilimab, monoclonal anti-IL-6 receptor antibody, rheumatoid arthritis

For citation: Mazurov VI, Lila AM, Korolev MA, Prystrom AM, Kundzer AV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Plaksina TV, Antipova OV, Krechikova DG, Smakotina SA, Tciupa OA, Puntus EV, Raskina TA, Shilova LN, Kropotina TV, Nesmeyanova OV, Popova TA, Vinogradova IB, Dokukina EA, Plotnikova AV, Pukhtinskaia PS, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Eremeeva AV, Lutckii AA, Nasonov EL. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 56-week results of phase III randomized double-blind placebo-controlled trial SOLAR. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):87–99 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-87-99

Федерация, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10
¹⁸ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. Землячки, 74
¹⁹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» 644111, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3
²⁰БУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70
²¹АО «Центр семейной медицины» 620043, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Начдива Васильева, 1, корп. 3
²²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7
²³АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1
²⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Левелимаб (BCD-089) представляет собой моноклональное антитело класса IgG1, связывающееся с α -субъединицей рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) и блокирующее передачу сигнала от ИЛ-6 внутрь клетки. Левелимаб имеет полностью человеческую последовательность аминокислот константных доменов и глубокую оптимизацию вариабельных доменов.

В завершенных клинических исследованиях BCD-089-1 и BCD-089-2/AURORA были изучены эффективность и безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика левелимаба [1]. В основном периоде исследования BCD-089-3/SOLAR было подтверждено превосходство терапии левелимабом в сочетании с метотрексатом (МТ) над монотерапией МТ у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) [2].

В настоящей статье представлены результаты открытого периода клинического исследования III фазы SOLAR.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Исследование III фазы SOLAR — это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности левелимаба в комбинации с МТ у взрослых пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии МТ (ClinicalTrials.gov NCT04227366).

Исследование включало три периода (рис. 1):

- скрининг;
- основной период;
- открытый период.

Взрослые пациенты с подтвержденным диагнозом РА, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании и соответствующие критериям отбора, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу левелимаба или плацебо и на протяжении первых 24 недель исследования получали еженедельные подкожные инъекции левелимаба или плацебо в комбинации с МТ. Подробно критерии отбора,

процедуры скрининга, особенности сопутствующей терапии включая терапию спасения, а также дизайн, критерии оценки и результаты основного периода исследования были представлены ранее [2].

После 24-й недели все пациенты переходили в открытый период исследования. Следует отметить, что те больные, у которых на 24-й неделе наблюдения значение DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка) составляло $\leq 2,6$; с 28-й недели (после получения результатов исследований, необходимых для вычисления индекса активности РА) переводились на поддерживающий режим применения левелимаба — 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Остальные больные продолжали получать левелимаб по прежней схеме — 162 мг подкожно 1 раз в неделю.

Таким образом, в рамках открытого периода исследования, были сформированы три группы:

- **Левелимаб QW/Q2W.** Пациенты с наилучшим ответом на терапию ($\text{DAS28-СРБ} \leq 2,6$) на 24-й неделе, переведенные на поддерживающий режим лечения левелимабом (1 раз в 2 недели).

- **Левелимаб QW.** Пациенты с менее выраженным ответом на терапию ($\text{DAS28-СРБ} > 2,6$) на 24-й неделе, которые продолжали получать левелимаб 1 раз в неделю на протяжении всего исследования.

- **Плацебо/левелимаб QW.** Пациенты, получавшие плацебо в основном периоде исследования, с $\text{DAS28-СРБ} > 2,6$ на 24-й неделе, которые в рамках открытого периода получали левелимаб 1 раз в неделю.

Единственный пациент, у которого значение DAS28-СРБ на 24-й неделе оказалось менее 2,6 на фоне применения плацебо в основном периоде исследования и который перешел на поддерживающий режим лечения левелимабом (группа плацебо/левелимаб Q2W), был исключен из анализа эффективности, поскольку на момент начала терапии левелимабом он находился в ремиссии, и единичный случай не позволял корректно проводить статистический анализ.

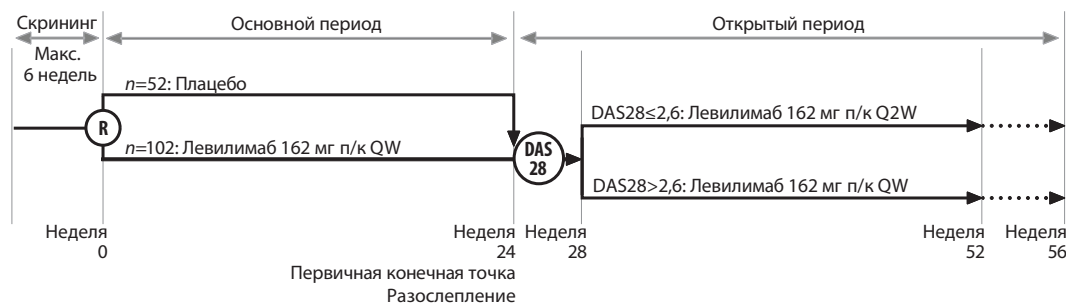


Рис. 1. Схема исследования: DAS28 – Disease Activity Score 28; п/к – подкожно; Q2W – 1 раз в 2 недели; QW – 1 раз в неделю

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

⁴Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 630090, Russian Federation, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva avenue, 10

⁵1st City Clinical Hospital 220013, Republic of Belarus, Minsk, Nezalezhnosti avenue, 64

⁶Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education 220013, Republic of Belarus, Minsk, Brovki str., 3

⁷Belarusian State Medical University 220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo str., 83

⁸Rostov State Medical University 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy avenue, 29

⁹Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saratov 410004, Russian Federation, Saratov, 1-y Stantsionniy road, 7

¹⁰N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital 603126, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190

¹¹Irkutsk City Clinical Hospital № 1 664046, Russian Federation, Irkutsk, Baikalskaya str., 118

¹²Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-y Krasnoflotsky lane, 15

¹³S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital

Оценка эффективности лечения в открытом периоде, а также анализ лабораторных показателей в рамках исследования безопасности левилимаба были проведены во всех трех группах.

Основными показателями эффективности левилимаба в открытом периоде исследования являлись ответы ACR20, ACR50 и ACR70, соответственно 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологии (ACR, American College of Rheumatology) [3], удовлетворительный и хороший ответ по критериям EULAR (Европейский альянс ревматологических ассоциаций, European Alliance of Associations for Rheumatology) [4], низкая активность и ремиссия РА по DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) [5] и изменения данных индексов относительно исходных значений, ремиссия РА по критериям ACR/EULAR 2011 [6], а также сохранение низкой активности и ремиссии с 24-й до 52-й недели. Кроме того, оценивались изменения лабораторных показателей (СОЭ и СРБ), рентгенологических признаков деструкции суставов по модифицированному методу Sharp/van der Heijde [7]; изменения качества жизни пациентов по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) [8] и EQ-5D-3L (EuroQol – 5 Dimensions – 3 response Levels of severity) [9, 10].

Оценка безопасности левилимаба включала регистрацию и подсчет всех нежелательных явлений (НЯ) в соответствии с СТСЭЕ v. 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), которые кодировались с использованием словаря MedDRA v. 23.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Отдельно был выполнен подсчет НЯ, характерных для использования ингибиторов ИЛ-6Р (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ); лейкопения/нейтропения; тромбоцитопения; инфекции; повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов; серьезные сердечно-сосудистые события, такие как нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть). Подсчет НЯ проведен на всех этапах исследования (основной и открытый периоды) для всех пациентов, получавших левилимаб. С учетом различий по длительности терапии у пациентов разных групп в дополнение к показателю «доля пациентов с НЯ» для всех конечных точек безопасности и зарегистрированных НЯ был рассчитан показатель инцидентности (EAIR, exposure adjusted incidence rate) как отношение числа пациентов с НЯ к длительности терапии.

Оценка иммуногенности включала определение связывающих и нейтрализующих анти-

тел к левилимабу на 4-й, 12-й, 24-й и 52-й неделях исследования.

Статистический анализ

Основной анализ эффективности был проведен в популяции ИТТ (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов. Замещение пропущенных данных выполнено методами «non-responder imputation» и «baseline observation carried forward» для частотных и непрерывных переменных соответственно. Анализ безопасности проведен в популяции пациентов, которые получили хотя бы одно введение исследуемого препарата (ИП). Расчет размера выборки для исследования и описание статистических методов подробно изложены ранее [2].

Анализ данных и подготовку рисунков выполняли с помощью программного обеспечения SAS v. 9.4 (SAS Institute Inc., США) и GraphPad Prism 9.4 (GraphPad Software Inc., США).

Результаты

Пациенты

Исследование было проведено в 21 исследовательском центре на территории Российской Федерации и Республики Беларусь в период с ноября 2019 по сентябрь 2021 г. Было включено 246 пациентов, 154 из них рандомизированы (рис. 2). Все рандомизированные субъекты получили хотя бы одно введение исследуемого препарата (левилимаб/плацебо). 148 (96,1%) из 154 пациентов завершили основной период исследования. 137 (89,0%) из 154 пациентов завершили открытый период исследования. Причиной выбывания из исследования в 9 случаях был отзыв согласия на участие и в 8 случаях – НЯ (см. раздел «Оценка безопасности»).

Анализ демографических, антропометрических характеристик пациентов, а также анамнеза и исходных характеристик РА не выявил существенных различий между сформированными группами по большинству параметров (табл. 1). У пациентов группы левилимаб QW с большей частотой регистрировались системные проявления РА по сравнению с пациентами группы левилимаб QW/Q2W.

Оценка эффективности

Результаты оценки основных показателей эффективности в основном периоде исследования подтвердили превосходство левилимаба над плацебо и были представлены ранее [2].

В целом на протяжении открытого периода исследования число пациентов, ответивших на терапию левилимабом, продолжало расти.

650066, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky avenue, 22
¹⁴Kemerovo State Medical Hospital
 650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshikova str., 22A
¹⁵Barnaul City Clinical Hospital № 4 named after N.P. Gulla
 656050, Russian Federation, Barnaul, Yurina str., 166A
¹⁶Perm Regional Clinical Hospital
 614990, Russian Federation, Perm, Pushkina str., 85
¹⁷Kuzbass War Veterans Clinical Hospital
 650000, Russian Federation, Kemerovo, 50 let Oktyabrya str., 10
¹⁸City Clinical Emergency Care Hospital № 25
 400138, Russian Federation, Volgograd, Zemlyachki str., 74
¹⁹Omsk Regional Clinical Hospital
 644111, Russian Federation, Omsk, Beregovaya str., 3
²⁰Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70
²¹Center of Family Medicine
 620043, Russian Federation, Yekaterinburg, Nachdiva Vasileva str., 1, building 3
²²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital
 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tretyego Internatsionala str., 7
²³BIOCAD
 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelina settlement, Svyazi str., 38, building 1
²⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

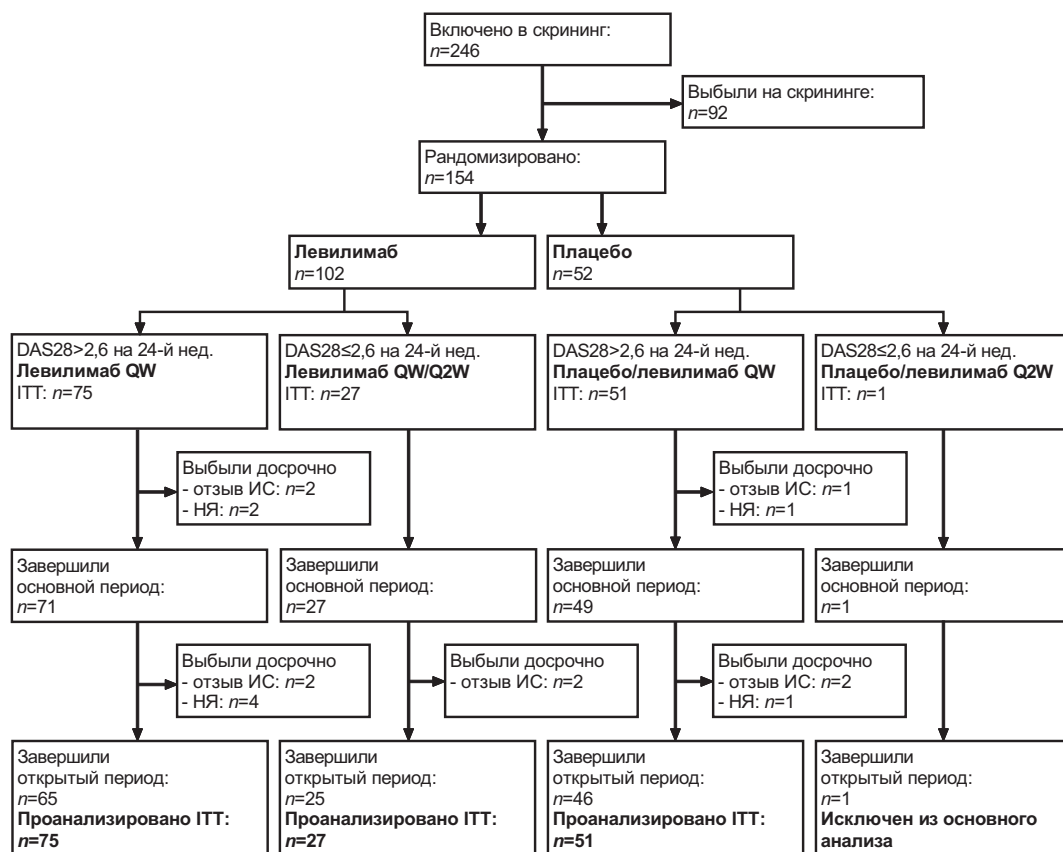


Рис. 2. Распределение пациентов по группам лечения: DAS28 – Disease Activity Score 28; QW – 1 раз в неделю; ITT – intention-to-treat (включение в статистический анализ всех пациентов, участвовавших в исследовании независимо от соблюдения ими протокола); Q2W – 1 раз в 2 недели; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры	Левелимаб QW (n=75)	Левелимаб QW/Q2W (n=27)	Плацебо/левелимаб QW (n=51)
Демографические характеристики:			
Возраст (годы), M±σ	50,5±10,5	55,5±9,6	49,8±13,5
Женщины, n (%)	58 (77,3)	19 (70,4)	34 (66,7)
ИМТ (кг/м²), M±σ	26,5±4,9	27,9±5,1	26,0±4,6
Исходные характеристики РА:			
Длительность РА (годы), M±σ	7,5±7,4	6,3±4,4	5,5±4,7
Серопозитивность по РФ, n (%)	67 (89,3)	26 (96,3)	43 (84,3)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	65 (86,7)	27 (100)	45 (88,2)
СОЭ (мм/ч), M±σ	41,5±19,8	46,6±21,2	48,3±21,7
СРБ (мг/л), M±σ	29,8±21,6	33,9±30,7	39,9±35,8
DAS28-СОЭ, M±σ	6,6±0,6	6,51±1,0	6,7±0,8
DAS28-СРБ, M±σ	6,2±0,5	6,0±0,9	6,3±0,8
CDAI, M±σ	40,2±7,2	37,5±12,0	41,7±10,3
SDAI, M±σ	43,2±7,3	40,9±12,6	45,7±11,5
Системные проявления РА, n (%)	23 (30,7)	2 (7,4)	16 (31,4)
Анемия, n (%)	13 (17,3)	1 (3,7)	11 (21,6)
Ревматоидный узелок, n (%)	8 (10,7)	1 (3,7)	3 (5,9)
Синдром Шегрена, n (%)	1 (1,3)	0	1 (2,0)
Амиотрофия, n (%)	1 (1,3)	0	0

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:

Луцкий Антон Александрович,
lutskaa@biocad.ru
Contacts: Anton Lutskii,
lutskaa@biocad.ru

Поступила 01.12.2023

Принята 12.01.2023

Параметры	Левелимаб QW (n=75)	Левелимаб QW/Q2W (n=27)	Плацебо/левелимаб QW (n=51)
Миозит, n (%)	1 (1,3)	0	0
Остеопороз, n (%)	1 (1,3)	0	0
Полинейропатия, n (%)	1 (1,3)	0	1 (2,0)
Ревматоидное легкое, n (%)	1 (1,3)	0	0
Кератит, n (%)	1 (1,3)	0	0
Лихорадка, n (%)	0	0	1 (2,0)
Предшествующая терапия РА:			
НПВП, n (%)	66 (88,0)	23 (85,2)	41 (80,4)
ГК, n (%)	40 (53,3)	13 (48,1)	29 (56,9)
МТ, n (%)	75 (100)	27 (100)	51 (100)
БПВП, n (%)	13 (17,3)	6 (22,2)	10 (19,6)
ГИБП, n (%)	2 (2,7)	1 (3,7)	2 (3,9)
Опросники:			
HAQ-DI, M±σ	1,7±0,6	1,5±0,7	1,6±0,7
EQ-5D-3L, M±σ	0,6±0,2	0,6±0,2	0,6±0,2
Рентгенологические проявления РА:			
Общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde, M±σ	121,2±65,1	111,3±62,0	109,6±52,0

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28 – Disease Activity Score 28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; EQ-5D-3L – EuroQol – 5 Dimensions – 3 response Levels of severity

К 52-й неделе ответ ACR20 был зарегистрирован у 83 (81,4%), ACR50 – у 65 (63,7%), ACR70 у 44 (43,1%) из 102 пациентов, получавших левилимаб на протяжении всех 52 недель исследования. Низкая активность и ремиссия РА по индексу DAS28-СРБ были зафиксированы у 17 (16,6%) и 56 (54,9%) из 102 пациентов соответственно, а ремиссия РА по булевым критериям ACR/EULAR 2011 имела место у 20 (19,5%) из 102 пациентов, получавших левилимаб на протяжении всех 52 недель.

Поскольку группа левилимаб QW/Q2W была сформирована из пациентов, которые на 24-й неделе терапии достигли значений DAS28-СРБ ≤ 2,6; результаты оценки эффективности на 24-й неделе исследования в данной группе были наилучшими: хороший ответ по критериям EULAR, низкая активность РА по DAS28-СРБ, CDAI и SDAI были зафиксированы у всех пациентов данной группы, а ответ ACR50, низкая активность по DAS28-СОЭ, ремиссия по DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ на 24-й неделе в данной группе наблюдались у подавляющего большинства (>85%) (рис. 3, табл. 2). Ответ на терапию в соответствии с наиболее консервативными показателями ACR70, ремиссия РА по CDAI и SDAI, ремиссия РА по ACR/EULAR 2011 на 24-й неделе исследования регистрировались реже – у 25,9–55,6% пациентов в зависимости от показателя (рис. 3, табл. 2).

В группу левилимаб QW не входили пациенты с наилучшим ответом на терапию

(DAS28-СРБ ≤ 2,6 на 24-й неделе), переведенные на поддерживающий режим и включенные в группу левилимаб QW/Q2W. Единственный пациент с ремиссией РА по DAS28-СРБ в группе левилимаб QW был отнесен к этой группе, потому что выбыл из исследования в связи с развитием НЯ до 28-й недели и не был переведен на поддерживающий режим терапии. Соответственно, значения всех показателей эффективности на 24-й неделе исследования в группе левилимаб QW были существенно ниже, чем в группе левилимаб QW/Q2W.

Однако на фоне продолжения терапии левилимабом в стандартном режиме после 24-й недели в группе левилимаб QW наблюдался рост числа пациентов, достигших ответа ACR20/ACR50/ACR70, низкой активности и ремиссии по DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, хорошего ответа по критериям EULAR (рис. 3, табл. 2). При этом у 35 (46,7%) из 75 пациентов, которые не достигли ремиссии по DAS28-СРБ на 24-й неделе, ремиссия по данному показателю была зафиксирована на 52-й неделе на фоне продолжения терапии левилимабом в стандартном режиме.

В группе пациентов, получавших плацебо до 24-й недели, после переключения на терапию левилимабом в стандартном режиме наблюдался существенный рост показателей эффективности лечения к 52-й неделе, в целом отражающий динамику, отмечавшуюся в основном периоде исследования в группе левилимаба.

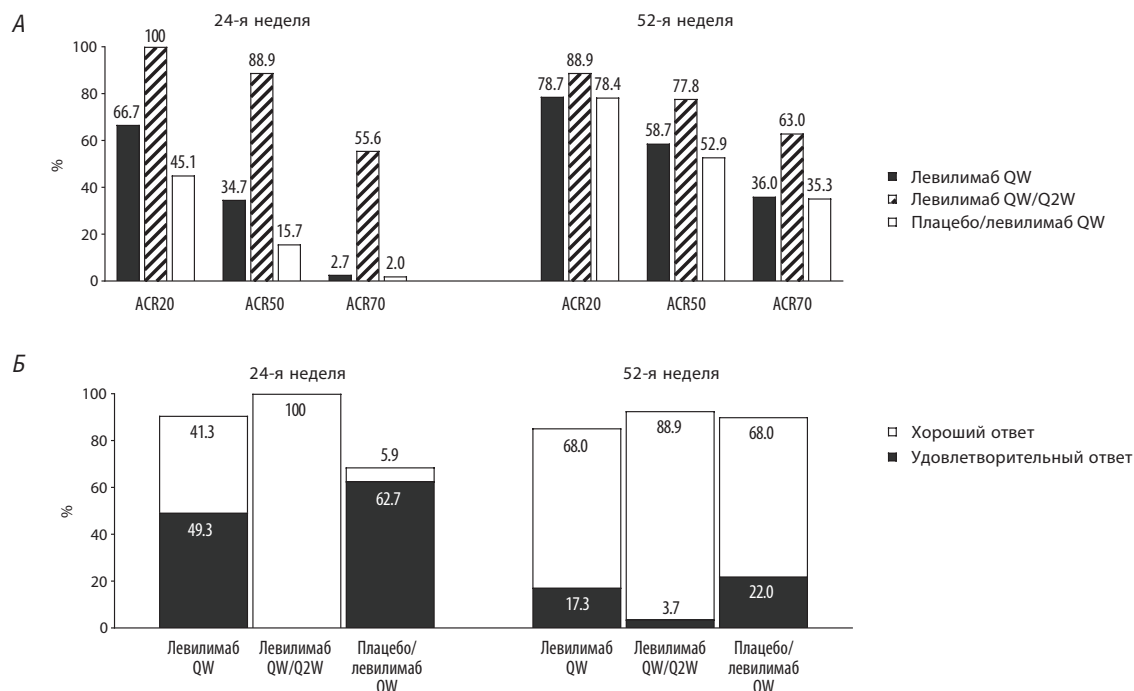


Рис. 3. Показатели эффективности: А – частота ответа ACR20, ACR50 и ACR70; Б – доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR. ACR20, ACR50, ACR70 – соответственно 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологии (ACR, American College of Rheumatology); QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели

Таблица 2. Показатели эффективности лечения у пациентов групп левилимаба и плацебо (популяция ITT), n/N (%)

Результаты	Левалимаб QW	Левалимаб QW/Q2W	Плацебо/левилимаб QW
Низкая активность РА по DAS28-CPB (<3,2):			
24-я неделя	27/75 (36,0)	27/27 (100)	3/51 (5,9)
52-я неделя	50/75 (66,7)	23/27 (85,2)	33/50 (66,0)
Низкая активность РА по DAS28-CO3 (<3,2):			
24-я неделя	38/75 (50,7)	26/27 (96,3)	1/51 (2,0)
52-я неделя	54/75 (72,0)	23/27 (85,2)	35/49 (71,4)
Низкая активность РА по CDAI (≤10):			
24-я неделя	10/75 (13,3)	27/27 (100)	3/51 (5,9)
52-я неделя	42/75 (56,0)	22/27 (81,5)	28/51 (54,9)
Низкая активность РА по SDAI (≤11):			
24-я неделя	19/75 (25,3)	27/27 (100)	4/51 (7,8)
52-я неделя	44/75 (58,7)	23/27 (85,2)	29/50 (58,0)
Ремиссия РА по DAS28-CPB (<2,6):			
24-я неделя	1/75 (1,3)	23/27 (85,2)	0/51
52-я неделя	35/75 (46,7)	21/27 (77,8)	24/50 (48,0)
Ремиссия РА по DAS28-CO3 (<2,6):			
24-я неделя	20/75 (26,7)	24/27 (88,9)	0/51
52-я неделя	46/75 (61,3)	19/27 (70,4)	26/49 (53,1)
Ремиссия РА по CDAI (≤2,8):			
24-я неделя	0/75	7/27 (25,9)	0/51
52-я неделя	10/75 (13,3)	14/27 (51,9)	8/51 (15,7)
Ремиссия РА по SDAI (≤3,3):			
24-я неделя	0/75	10/27 (37,0)	0/51
52-я неделя	11/75 (14,7)	14/27 (51,9)	9/50 (18,0)
Ремиссия РА по булевым критериям ACR/EULAR 2011:			
24-я неделя	0/75	7/27 (25,9)	0
52-я неделя	8/75 (10,7)	12/27 (44,4)	7/50 (14,0)

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; РА – ревматоидный артрит; DAS28-CPB – Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка; DAS28-CO3 – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology)

На 52-й неделе доля пациентов, сохранивших низкую активность и ремиссию РА, в группе левалимаб QW/Q2W и в группе левалимаб QW была сопоставима (табл. 3). Во всех группах пациентов при использовании менее консервативных показателей в единичных случаях наблюдалось снижение ответа на терапию (в части случаев это было обусловлено замещением данных выбывших из исследования пациентов на отсутствие ответа). При этом в группе левалимаб QW/Q2W после переключения на поддерживающий режим терапии

продолжался рост числа пациентов с ремиссией РА критериям ACR/EULAR 2011, причем по этим критериям не было зафиксировано случаев потери эффективности лечения левалимабом. Все пациенты, достигшие ремиссии по этим показателям к 24-й неделе терапии, сохранили ее к 52-й неделе.

Аналогичные результаты были получены при анализе динамики изменений индексов активности РА и маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) по сравнению с исходными значениями (рис. 4).

Таблица 3. Доля пациентов, сохранивших ремиссию и низкую активность ревматоидного артрита с 24-й до 52-й недели (популяция ITT), n/N (%)

Результаты	Левалимаб QW	Левалимаб QW/Q2W	Плацебо/левалимаб
Низкая активность РА по DAS28-СРБ	23/27 (85,2)	23/27 (85,2)	3/3 (100)
Низкая активность РА по DAS28-СОЭ	32/38 (84,2)	23/26 (88,5)	1/1 (100)
Низкая активность РА по CDAI	6/10 (60,0)	22/27 (81,5)	2/3 (66,7)
Низкая активность РА по SDAI	12/19 (63,2)	23/27 (85,2)	2/4 (50,0)
Ремиссия РА по DAS28-СРБ	0/1	19/23 (82,6)	0/0
Ремиссия РА по DAS28-СОЭ	15/20 (75,0)	19/24 (79,2)	0/0
Ремиссия РА по CDAI	0/0	7/7 (100)	0/0
Ремиссия РА по SDAI	0/0	8/10 (80,0)	0/0
Ремиссия РА по булевым критериям ACR/EULAR 2011	0/0	7/7 (100)	0/0

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; РА – ревматоидный артрит; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology)

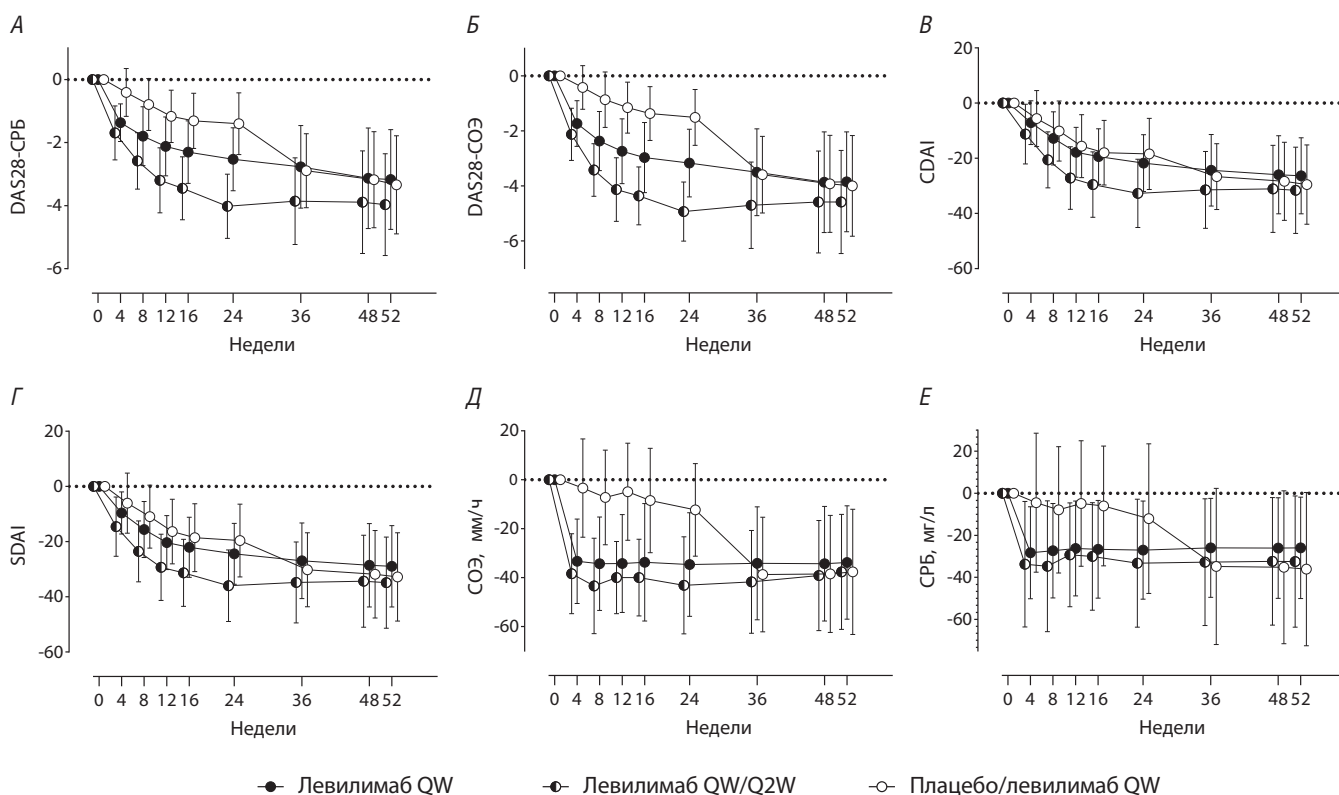


Рис. 4. Показатели эффективности: динамика активности РА по индексам DAS28-СРБ (А), DAS28-СОЭ (Б), CDAI (В), SDAI (Г) и маркерам воспаления СОЭ (Д), СРБ (Е): DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели

Таблица 4. Рентгеновские показатели структурного повреждения суставов у пациентов групп левалимаба и плацебо по сравнению с исходными данными (общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde)

Показатели	Левалимаб QW	Левалимаб QW/Q2W	Плацебо/левалимаб
Эрозии, M±σ			
Неделя 24	0,1±0,60	0,2±0,78	0,2±0,81
Неделя 52	0,3±1,15	0,4±1,19	0,4±1,27
Сужение суставной щели, M±σ			
Неделя 24	0,1±0,70	0,2±0,99	0,2±1,01
Неделя 52	0,2±0,90	0,4±1,21	0,4±1,44
Общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde, M±σ			
Неделя 24	0,2±1,29	0,4±1,77	0,4±1,68
Неделя 52	0,5±1,85	0,8±2,36	0,8±2,11
Доля пациентов без нарастания структурных изменений в суставах, n (%):			
Эрозии			
Неделя 24	72/75 (96,0)	26/27 (96,3)	47/51 (92,2)
Неделя 52	68/75 (90,7)	24/27 (88,9)	45/51 (88,2)
Сужение суставной щели			
Неделя 24	73/75 (97,3)	25/27 (92,6)	48/51 (94,1)
Неделя 52	69/75 (92,0)	24/27 (88,9)	47/51 (92,2)
Общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde			
Неделя 24	72/75 (96,0)	25/27 (92,6)	47/51 (92,2)
Неделя 52	67/75 (89,3)	24/27 (88,9)	43/51 (84,3)

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели

Показатели, оцениваемые пациентами

Анализ изменений индекса HAQ-DI относительно исходных значений показал его дальнейшее снижение у пациентов всех групп. В группе левалимаб QW/Q2W более значимая динамика наблюдалась в первые 24 недели исследования ($-0,8 \pm 0,6$), хотя она сохранялась и после переключения на поддерживающий режим терапии левалимабом к 52-й неделе ($-1,0 \pm 0,7$).

В группе левалимаб QW позитивная динамика индекса HAQ-DI в первые 24 недели была менее выраженной ($-0,4 \pm 0,5$), однако, как и в группе левалимаб QW/Q2W, она сохранялась к 52-й неделе ($-0,5 \pm 0,5$).

Наименьшие изменения индекса HAQ-DI к 24-й неделе были зафиксированы в группе плацебо/левалимаб QW ($-0,3 \pm 0,5$), однако после переключения терапии с плацебо на левалимаб в этой группе наблюдалась существенная положительная динамика ($-0,6 \pm 0,6$).

При оценке качества жизни по шкале EQ-5D-3L было выявлено улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии левалимабом во всех группах, получавших левалимаб. Среднее значение данного показателя на 52-й неделе исследования составило $0,9 \pm 0,1$ в группе левалимаб QW/Q2W (максимальное значение индекса, соответствующее отсутствию нарушения качества жизни, равно 1). В группах левалимаб QW и плацебо/левалимаб QW на 52-й неделе значения EQ-5D-3L существенно не различались и в среднем составили $0,8 \pm 0,1$ в обеих группах.

Рентгеновские изменения суставов

Во всех исследуемых группах динамика рентгеновских изменений суставов была минимальна, без существенных различий между группами. К 52-й неделе нарастание структурных изменений отсутствовало у подавляющего числа пациентов во всех группах (табл. 4).

Оценка безопасности

В ходе исследования на фоне терапии левалимабом нежелательные явления были зарегистрированы у 124 (79,5%) из 152 пациентов. Наиболее частыми НЯ (наблюдавшимися у $\geq 5\%$ пациентов) были отклонения лабораторных показателей – у 113 (74,3%), инфекции – у 20 (13,2%), общие нарушения и реакции в месте введения – у 10 (6,6%) из 152 пациентов. Общие данные о НЯ, зарегистрированных в ходе исследования, представлены в таблице 5.

Тяжелые НЯ (3–4-й степени по STCAE v. 5.0) были зарегистрированы у 30 (19,7%) пациентов, однако причиной для исключения из исследования НЯ послужили лишь в 7 (4,6%) случаях. У 6 (3,9%) пациентов НЯ соответствовали критериям серьезности (госпитализация), из которых только одно (центральный рак правого легкого) было расценено как связанное с проводимой терапией.

В ходе исследования летальных случаев зарегистрировано не было.

НЯ, характерные для использования ингибиторов рецептора ИЛ-6, отмечались у 101 (66,4%) пациента. Они преимущественно были представлены отклонениями лабораторных показателей (повышение уровня АЛТ и АСТ, холестерина, триглицеридов, общего билирубина в крови), при этом на фоне увеличения длительности применения левалимаба их инцидентность не возрасала.

Отклонения лабораторных и инструментальных данных

Данные клинического обследования пациентов и анализ биохимических показателей крови на фоне применения левалимаба в ходе открытого периода исследования (рис. 4) существенно не отличались от таковых

в основном периоде исследования [2]. Следует отметить, что НЯ, относящиеся к отклонениям лабораторных и инструментальных данных, в большинстве случаев не требовали отмены или переноса введений левилимаба, при этом они соответствовали исходам «разрешение без негативных последствий» и «улучшение». Наиболее частые НЯ данной группы представлены в таблице 5.

Инфекции и инвазии

Туберкулез

На 24-й и 56-й неделях всем пациентам проводили обследование на туберкулез, которое включало анализ высвобождения интерферона γ с антигеном *Mycobacterium tuberculosis* и рентгенологическое исследование органов

Таблица 5. Общие данные о частоте и характере НЯ у пациентов получавших левилимаб

Параметры	n	%	EAIR
Продолжительность экспозиции (пациенто-лет)	125,1		
Доля пациентов с НЯ, в том числе серьезными	124	81,6	99,1
Доля пациентов с серьезными НЯ, в том числе:	6	3,9	4,8
– пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19	2	1,3	1,6
– хронический синусит	1	0,7	0,8
– новообразование легкого, злокачественное	1	0,7	0,8
– протрузия межпозвоночного диска	1	0,7	0,8
– перелом шейки бедренной кости	1	0,7	0,8
Доля пациентов с НЯ 3–4-й степени по CTCAE v. 5.0	30	19,7	24
Доля пациентов с нейтропенией 3–4-й степени по CTCAE v. 5.0	2	1,3	1,6
Доля пациентов в каждой группе с НЯ, характерными для использования ингибиторов ИЛ-6Р	101	66,4	80,7
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ, в каждой группе, в том числе:	7	4,6	5,6
– положительный результат анализа высвобождения интерферона γ	2	1,3	1,6
– повышение уровня билирубина в крови	1	0,7	0,8
– реакция в месте инъекции	2	1,3	0,8
– новообразование легкого, злокачественное	1	0,7	0,8
– туберкулез легких	1	0,7	0,8
Доля пациентов с местными реакциями	9	5,9	7,2
Доля пациентов с НЯ, зарегистрированными у $\geq 5\%$ пациентов			
Повышение уровня холестерина в крови, в том числе:	46	30,3	36,8
– степень 3	1	0,7	0,8
– степень 4	1	0,7	0,8
Повышение уровня АЛТ, в том числе:	35	23	28
– степень 3	8	5,3	6,4
Снижение числа лимфоцитов, в том числе:	26	17,1	20,8
– степень 3	1	0,7	0,8
Снижение числа нейтрофилов, в том числе:	25	16,4	20
– степень 3	2	1,3	1,6
Повышение уровня триглицеридов в крови, в том числе:	21	13,8	16,8
– степень 3	4	2,6	3,2
– степень 4	1	0,7	0,8
Повышение уровня билирубина в крови, в том числе:	17	11,2	13,6
– степень 3	2	1,3	1,6
Повышение уровня АСТ, в том числе:	15	9,9	12
– степень 3	4	2,6	3,2
Снижение числа лейкоцитов, в том числе:	15	9,9	12
– степень 3	1	0,7	0,8
Положительный результат анализа высвобождения интерферона γ	11	7,2	8,8
Реакция в месте инъекции, в том числе:	9	5,9	7,2
– степень 3	1	0,7	0,8

Примечание: EAIR – инцидентность, скорректированная по экспозиции (exposure adjusted incidence rate) (см. Материалы и методы); НЯ – нежелательное явление; ИЛ-6Р – рецептор интерлейкина 6; СНЯ – серьезное нежелательное явление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

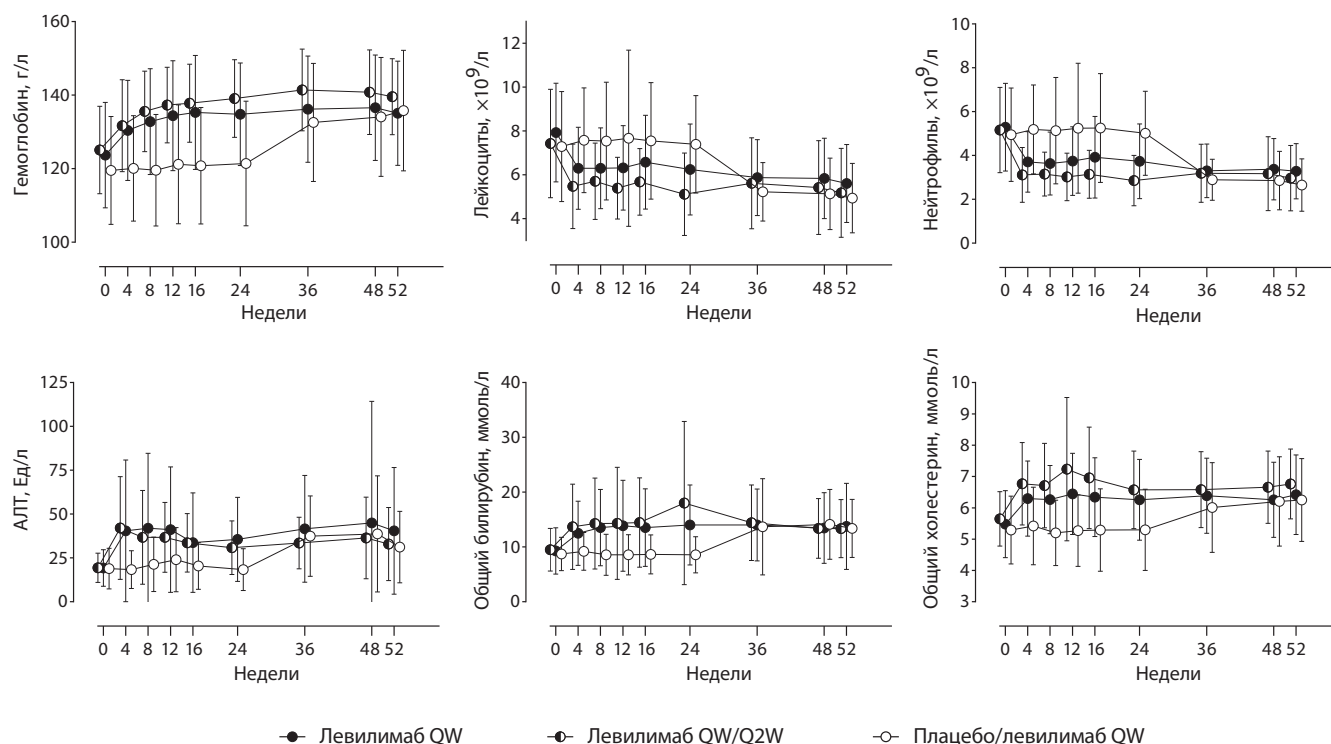


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; АЛТ – аланинаминотрансфераза

грудной клетки. На фоне терапии левилимабом положительные результаты теста были получены у 14 (9,2%) из 152 пациентов. В 11 (7,2%) случаях они были представлены только результатами анализа высвобождения интерферона γ с антигеном *Mycobacterium tuberculosis*. У 6 (3,9%) из этих пациентов положительный результат был получен при обследовании на 56-й неделе. Из 5 (3,3%) пациентов с положительными результатами на 24 неделе два выбыли из исследования по этой причине, остальные получили профилактическое лечение и продолжили участие в исследовании. У одного больного после получения положительного результата теста высвобождения интерферона γ на 24-й неделе при выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены признаки туберкулеза легких (и зарегистрировано соответствующее НЯ) при отсутствии клинических проявлений. Данный пациент был исключен из исследования. В 2 случаях после получения положительного результата теста высвобождения интерферона γ на 24-й неделе при отсутствии признаков туберкулеза на рентгенограмме легких фтизиатром был установлен диагноз «латентный туберкулез», зарегистрировано соответствующее НЯ и назначено профилактическое лечение, после чего пациенты продолжили участие в исследовании.

Другие инфекции

Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19, была зарегистрирована у 5 пациентов. У двух из них она была тяжелой (3-я степень по СТСАЕ v. 5.0) и соответствовала показаниям к госпитализации. У 2 пациентов COVID-19 протекал без пневмонии (2-я степень по СТСАЕ v. 5.0). У 1 пациента имела место внебольничная пневмония (явление 3-й степени).

В ходе исследования было зарегистрировано 2 случая герпесвирусной инфекции: 1 случай инфекции,

вызванной вирусом герпеса неутонченного (2-й степени), и 1-й случай опоясывающего герпеса (*Herpes Zoster*, 3-й степени).

Обострение хронического синусита у 1 пациента потребовало госпитализации и было зарегистрировано как серьезное нежелательное явление 3-й степени.

Другие инфекции (инфекции дыхательных путей, рожистое воспаление и бактериурия) были зарегистрированы в единичных случаях.

Реакции в месте введения

У 9 (5,9%) пациентов были зарегистрированы реакции в месте инъекции левилимаба, преимущественно 1-й и 2-й степени, – покраснение, в ряде случаев сопровождающееся зудом. Тяжелая реакция в месте инъекции (изъязвление кожи на передней брюшной стенке в месте инъекции) имела место у 1 пациента и потребовала назначения дополнительной лекарственной терапии, однако разрешилась без каких-либо последствий.

У 2 пациентов реакции в месте инъекции послужили причиной досрочного выбывания из исследования.

Новообразования

В ходе исследования на фоне лечения левилимабом было зарегистрировано одно злокачественное новообразование легкого 3-й степени, которое соответствовало критериям серьезности и послужило причиной досрочного выбывания пациента из исследования.

Оценка иммуногенности

В ходе исследования на фоне применения левилимаба не было обнаружено связывающих антител к исследуемому препарату.

Обсуждение

Ранее в исследовании II фазы AURORA была подтверждена гипотеза о том, что лечение РА с использованием препарата левелимаб в дозе 162 мг статистически значимо превосходит по эффективности плацебо при назначении препарата как 1 раз в неделю, так и 1 раз в 2 недели. Было установлено, что подкожное введение препарата левелимаб 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели обеспечивает высокую сывороточную концентрацию левелимаба у пациентов с активным РА, выраженный рост концентрации растворимого рецептора ИЛ-6 (характерный для группы его ингибиторов), а также быстрое и существенное снижение концентрации СРБ. Поскольку на фоне применения левелимаба в режиме 1 раз в неделю наблюдалась более значимая динамика фармакокинетических и фармакодинамических маркеров, а также высокие показатели его эффективности, данный режим введения препарата был выбран для оценки в клиническом исследовании III фазы. Следует отметить, что установленное в ходе исследования II фазы превосходство левелимаба в режиме 1 раз в 2 недели над плацебо и отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения ремиссии и низкой активности между режимами 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели на 52-й неделе исследования позволили сделать вывод о возможности снижения кратности введения левелимаба до 1 раза в 2 недели при достижении клинически значимого ответа на проводимую терапию у пациентов с РА [1].

Результаты оценки эффективности основного периода исследования III фазы SOLAR позволили подтвердить превосходство левелимаба над плацебо по основным показателям эффективности с размером эффекта 30,1% ($p=0,0003$) для показателя «ответ ACR20 на 12-й неделе» и 46,2% ($p<0,0001$) — для показателя «низкая активность РА (DAS28-СРБ $<3,2$) на 24-й неделе» [2].

Данные, полученные в ходе открытого периода исследования SOLAR, подтвердили, что терапия левелимабом в сочетании с МТ на протяжении 52 недель у пациентов с активным и устойчивым к МТ РА приводит к достижению ремиссии по DAS28-СРБ у 54,9% пациентов, низкой активности у 16,6% пациентов, а также к отсутствию нарастания деструкции суставов вне зависимости от ответа на 24-й неделе и используемой схемы введения препарата. При переключении пациентов, достигших ремиссии РА на 24-й неделе, на поддерживающий режим введения левелимаба наблюдается сохранение ремиссии к 52-й неделе и рост числа пациентов, достигших её при использовании более строгих критериев, таких как критерии ACR/EULAR 2011. При этом у данной категории пациентов наблюдается улучшение показателей качества жизни и снижение функциональной недостаточности. Продолжение терапии левелимабом у пациентов, не достигших ремиссии РА на 24-й неделе, позволяет

в 46,7% случаев достичь ремиссии по DAS28-СРБ к 52-й неделе терапии.

Таким образом, результаты исследований AURORA и SOLAR позволяют сделать вывод о возможности переключения пациентов, достигших ремиссии РА на 24-й неделе терапии левелимабом в стандартном режиме (162 мг подкожно, 1 раз в неделю), на поддерживающий режим терапии левелимабом (162 мг подкожно, 1 раз в 2 недели), что соответствует рекомендациям EULAR о возможности снижения дозы генно-инженерных биологических препаратов при достижении устойчивой ремиссии РА [11]. При этом пациентам, не достигшим ремиссии РА после 24 недель терапии левелимабом в стандартном режиме, целесообразно продолжать лечение данным препаратом без изменений режима введения.

Наиболее характерными НЯ при лечении левелимабом пациентов с РА оказались повышение в крови уровня печеночных ферментов, билирубина, холестерина, умеренное снижение числа нейтрофилов и лимфоцитов, не требующие отмены терапии. Спектр НЯ, выявленный в исследовании SOLAR, соответствует данным, полученным на более ранних этапах клинической разработки левелимаба, и данным о безопасности других препаратов группы ингибиторов ИЛ-6Р. Увеличение длительности применения левелимаба не сопровождается ростом инцидентности НЯ, характерных для ингибиторов ИЛ-6Р (тяжелой нейтропении и других значимых НЯ).

Таким образом, полученные результаты доказывают, что левелимаб является эффективным средством терапии пациентов с активным РА с благоприятным профилем безопасности.

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.

Дополнительная информация

Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы Е.А. Докукина, Ю.Н. Линькова, Н.А. Кравцова, П.С. Пухтинская, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан, А.А. Луцкий являются сотрудниками компании АО «БИОКАД».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, и др. Эффективность и безопасность левелимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология*. 2021;15(4): 13-23. [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayn AA, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
2. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Илианова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, и др. Эффективность

- nayan AA, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
2. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Илианова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, и др. Эффективность

- и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):141–151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):141–151 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-141-151
3. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727–735. doi: 10.1002/art.1780380602
 4. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39(1):34–40. doi: 10.1002/art.1780390105
 5. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640–647. doi: 10.1002/acr.21649
 6. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: Rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 6):16–20. doi: 10.1093/rheumatology/kes281
 7. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27(1):261–263.
 8. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20. doi: 10.1186/1477-7525-1-20
 9. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337–343. doi: 10.3109/07853890109002087
 10. Omelyanovskiy V, Musina N, Ratushnyak S, Bezdenezhnykh T, Fediaeva V, Roudijk B, et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual Life Res*. 2021;30(7):1997–2007. doi: 10.1007/s11136-021-02804-6
 11. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655

Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

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

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

Пристром А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>

Кундер Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>

Сорока Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>

Кастанаян А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>

Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>

Плакшина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>

Антипова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>

Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Смакотина С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0304-4263>

Цюпа О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>

Пунтус Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2343-9871>

Раскина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Шилова Л.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0438-8554>

Кропотина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>

Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Попова Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-7756>

Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Докукина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>

Плотникова А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4010-0957>

Пухтинская П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>

Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Линькова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>

Еремеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

Луцкий А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>

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

Клиническое значение антител к DFS70 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (обзор)

Т.А. Панафидина¹, Ж.Г. Верижникова¹, А.С. Авдеева¹, Т.В. Попкова¹, 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: Панафидина Татьяна Александровна, panafidina@inbox.ru
Contacts: Tatiana Panafidina, panafidina@inbox.ru

Поступила 10.11.2022
Принята 12.01.2023

Актуальность проблемы иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Последние данные о значимости антител к DFS70 (анти-DFS70) открыли новые возможности для оптимизации поэтапной диагностики ИВРЗ. Выявление данных антител может помочь в интерпретации положительного результата определения антинуклеарных антител (АНА) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на клетках HEp-2 линии при отсутствии аутоантител, специфичных для ИВРЗ. Выявление анти-DFS70 у серопозитивных по АНА пациентов без клинических и/или серологических маркеров, характерных для определенного заболевания из группы ИВРЗ, может рассматриваться в качестве потенциального маркера, исключающего данную группу заболеваний. **Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, анти-DFS70, антинуклеарные антитела, непрямая реакция иммунофлюоресценции на клетках HEp-2 линии
Для цитирования: Панафидина ТА, Верижникова ЖГ, Авдеева АС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Клиническое значение антител к DFS70 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (обзор). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):100–105.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTI-DFS70 IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES (REVIEW)

Tatiana A. Panafidina¹, Zhanna G. Verizhnikova¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Tatiana V. Popkova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The relevance of the problem of immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD) for modern medicine is determined by their high prevalence in the population, the difficulty of early diagnosis, the rapid development of disability and poor life prognosis. Recent data on the significance of anti-DFS70 have opened up new possibilities for optimizing the step-by-step diagnosis of IIRD. The detection of these antibodies can help in the interpretation of a positive result for antinuclear antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence assay on HEp-2 cells (IIFA-HEp-2) in the absence of autoantibodies specific for IIRD. Detection of anti-DFS70 in antinuclear factor (ANF) seropositive patients without clinical and/or serological markers characteristic of a certain disease from the IIRD group can be considered as a potential marker that excludes this group of diseases.

Key words: immunoinflammatory rheumatic diseases, anti-DFS70, antinuclear antibodies, indirect immunofluorescence assay on HEp-2 cells

For citation: Panafidina TA, Verizhnikova ZG, Avdeeva AS, Popkova TV, Nasonov EL. Clinical significance of anti-DFS70 in immunoinflammatory rheumatic diseases (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):100–105 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-100-105

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) — это большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органам повреждениям [1, 2]. Оценка уровня аутоантител необходима как для диагностики ИВРЗ, являясь важным критерием системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), синдрома Шёгрена (СШ) [3–7], так и для оценки прогноза, выделения клинико-иммунологических субтипов, определения подходов к терапии. Обнаружение аутоантител может предшествовать клинической манифестации заболевания и характеризовать уже имеющиеся нарушения иммунологической толерантности. Согласно ретроспективным исследованиям, в сыворотках 78% больных СКВ повышенные уровни антинуклеарных антител (АНА) определялись за 10 лет до установления

диагноза [8, 9]. В настоящее время широко обсуждается проблема «ранней», или «неполной», СКВ (СКВн), что связано как с необходимостью улучшения ранней диагностики заболевания, так и с потребностью расшифровки «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам [10–12].

Серологические тесты, связанные с определением титра аутоантител, составляют основную долю иммунологических исследований в ревматологии (64%), при этом наиболее часто производится определение АНА (30%) [13]. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), стандартным скрининговым методом определения АНА в сыворотке

крови служит непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата клеток Нер-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) — НРИФ-Нер-2 [14].

При тестировании АНА методом НРИФ их традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). Оценка результатов НРИФ проводится с указанием максимального конечного титра обнаружения АНФ в исследуемых сыворотках, а также типа флюоресценции (паттерна). Нормальные титры АНФ в сыворотке крови при использовании НРИФ-Нер-2 составляют $<1:160$ [14, 15]. Данные значения отражают оптимальное соотношение диагностической чувствительности и специфичности определения АНА с помощью НРИФ-Нер-2, позволяя идентифицировать 95% больных ИБРЗ и 95% здоровых [16]. Интерпретация НРИФ-Нер-2 является субъективной методикой, поэтому может иметь место межлабораторная изменчивость [17].

Положительные результаты определения АНФ могут быть получены при многих ИБРЗ, а также при аутоиммунных неревматических болезнях и у 6–20% здоровых людей, в первую очередь женщин [18–21]. А у пациентов, перенесших тяжелую форму инфекции SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), вызвавшую пандемию коронавирусной болезни (COVID-19, coronavirus disease 2019), АНФ обнаружен в 35% случаев [22–24]. По данным итальянских исследований, серопозитивными по АНФ были 58% пациентов, перенесших SARS-CoV-2, что может ассоциироваться с худшим исходом заболевания [25, 26].

Относительно высокий уровень ложноположительных результатов теста на АНА у здоровых людей и у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями нередко вызывает настороженность и беспокойство как у самих пациентов, так и у врачей первичного звена, создавая излишнюю нагрузку на систему здравоохранения. Серопозитивность по АНФ в отсутствие ИБРЗ может быть обусловлена наличием антител, индуцирующих плотное мелкокрапчатое свечение («dense fine speckled») при взаимодействии с ядерным антигеном — ко-активатором транскрипции p75, имеющим молекулярную массу 70 кДа, — DFS70, также именуемым LEDGFp75 (фактор роста эпителиальных клеток хрусталика, lens epithelium-derived growth factor), или psp1 [27, 28].

Паттерн DFS70 и аутоантитела были первоначально описаны R.L. Ochs и соавт. [29]. DFS — уникальный паттерн, который не так давно был классифицирован в международной номенклатуре ICAP (International Consensus on ANA Patterns) как модель распознавания уровня компетенции AC-02 (anticellular) [19, 30, 31] и характеризуется гетерогенным мелкокрапчатым свечением нуклеоплазмы интерфазного ядра клетки и хроматина в зоне митоза [32].

Для подтверждения наличия антител к DFS70 (анти-DFS70) в АНФ-позитивных сыворотках в настоящее время применяются методы твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) [27, 33], иммуноблоттинга (ИБ), хемилюминесцентного иммунного анализа (ХЛИА) [34] и НРИФ-Нер-2 с селективной адсорбцией антител с использованием нокаутированной клеточной линии DFS70/LEDGF [27, 28, 35]. Однако подозрение, возникающее при выявлении АНА методом НРИФ-Нер-2, далеко не всегда подтверждается при исследовании анти-DFS70 с помощью специфических тестов [35].

A. Dellavance и соавт. [36] проанализировали 13 641 АНА-позитивных образцов сыворотки, 37% из них

имели DFS-паттерн (НРИФ). Авторы представили клинические данные по 81 АНА DFS+ пациенту: 26% из них имели диффузный болевой синдром (преобладали артралгии), 19% — органоспецифическое аутоиммунное заболевание (преобладал аутоиммунный тиреоидит), 19% — ИБРЗ, 7% — инфекции, 4% — неоплазии. Согласно данному исследованию, DFS-паттерн в большинстве случаев (61%) ассоциирован с неаутоиммунными состояниями, и только 39% приходится на долю аутоиммунных болезней (половина из которых — неревматические).

Несмотря на многочисленные исследования, клиническая значимость анти-DFS70 до конца не определена. Предполагается защитная роль антигена DFS70/LEDGFp75 по отношению к структурам глаза (хрусталик, клетки пигментного эпителия сетчатки) в ответ на стресс или родопсин-индуцированное повреждение. Данная теория косвенно подтверждается повышенным уровнем и патогенной ролью анти-DFS70 при заболеваниях глаз (катаракта, атипичная ретиальная дегенерация, симпатическая офтальмия, увеоменингеальный синдром (синдром Фогта — Коянаги — Харада), болезнь Бехчета и др.) [28]. Кроме того, была выявлена ассоциация анти-DFS70 с интерстициальным циститом, атопическим дерматитом, гнездной алопецией, раком простаты [29, 37–40]. Однако определение анти-DFS70 не стало частью рутинной диагностики данных заболеваний. Убедительные доказательства также указывают и на то, что этот аутоантиген может быть не фактором роста, а, скорее, белком реакции на стресс, который повсеместно экспрессируется в клетках и тканях млекопитающих с повышенной экспрессией в раковых клетках и опухолях [20].

Анти-DFS70 в основном представлены иммуноглобулинами класса G (IgG), но при некоторых атопических заболеваниях встречаются IgE [41]. Среди здоровых людей частота выявления изолированных анти-DFS70 (т. е. в отсутствие других специфических для ИБРЗ аутоантител) составляет в целом 2–22%, а у АНФ-позитивных доноров она варьирует от 24 до 57% [27, 28, 42, 43], определяется широкий диапазон титров анти-DFS70 и частота их выявления зависит от пола (чаще встречаются у женщин), возраста, географической зоны и метода определения [41]. У «условно здоровых» людей данные антитела могут быть обнаружены в высоких титрах (часто достигающих 1:5120). Можно предположить, что анти-DFS70 могут являться естественными антителами [27, 33, 36, 37, 44–46].

A. Watanabe и соавт. [47] обнаружили, что анти-DFS70 у здоровых лиц моложе 35 лет встречаются чаще, чем у людей старше 35 лет ($p < 0,003$). Другие исследователи у доноров <30 лет выявляли анти-DFS70 в 8,7%, а у людей ≥ 30 лет — в 1,9% случаев [28]. H.A. Mariz и соавт. [46] показали, что частота DFS-паттерна меняется с возрастом. У людей 18–30 лет она составляет 32% и затем повышается, достигая максимального значения (42%) в возрасте 31–40 лет, к 41–50 годам снижается до 36% и в группе старше 50 лет уменьшается до 10%. У здоровых детей изолированные анти-DFS70 обнаружены в 2% случаев [48].

Отмечена негативная ассоциация изолированных анти-DFS70 с СКВ и другими ИБРЗ, при которых эти аутоантитела встречаются менее чем у 1% больных. Суммированные данные по выявлению анти-DFS70, в том числе изолированных, у здоровых доноров, АНФ-позитивных лиц и пациентов с ИБРЗ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота обнаружения анти-DFS70 у здоровых лиц и пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Заболевания	Количество исследований	Число пациентов	Частота обнаружения анти-DFS70, Me (min-max)	Частота обнаружения изолированных анти-DFS70, Me (min-max)	Методы определения
СКВ	9	1434	2,7% (0–5,7%)	0,7% (0–0,7%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
СКВ у детей	1	331	5,7%	1,8%	
ССД	7	536	1,5% (0–5,7%)	0% (0–2,4%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
СШ	7	144	9,7% (0–26,6%)	1% (0–1,4%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
ИВМ	4	231	3,5% (0–6,4%)	0,9% (0–2,5%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
СЗСТ	1	8	0	0	НРИФ, ИБ
Все ИВРЗ [28]		2437	2,8%	0,5%	
НЗСТ [28]	2	37	10,8% (8,3–12%)	8,1% (0–12%)	НРИФ, ИБ ХЛИА
РА [28, 43]	5	130	0,8% (0–2,6%)	0	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
АС [49]	1	43	–	0	ИФА
Здоровые доноры [28]	15	3743	–	6,8% (0–21,6%)	НРИФ, ИБ, ИФА, ХЛИА
Здоровые дети [28]	1	145	–	2,1%	НРИФ, ХЛИА
Здоровые доноры АНФ+ [28, 42, 43]	6	1887	–	43,9% (23,8–57%)	НРИФ, ИБ, ИФА

Примечание: анти-DFS70 – антитела, индуцирующие плотное мелкокрапчатое свечение при взаимодействии с ядерным антигеном, имеющим молекулярную массу 70 кДа; Me – среднее значение; СКВ – системная красная волчанка; НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции; ИБ – иммуноблот; ИФА – иммуноферментный анализ; ХЛИА – хемилюминесцентный иммунный анализ; ССД – системная склеродермия; СШ – синдром Шёгрена; ИВМ – иммуновоспалительные миопатии; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; АНФ – антинуклеарный фактор

В рамках четырехлетнего наблюдательного исследования не зарегистрировано ни одного случая ИВРЗ среди 40 здоровых лиц с перманентно высоким уровнем изолированных анти-DFS70 при отсутствии других аутоантител в сыворотке крови [46]. Таким образом, выявление анти-DFS70 у АНФ-позитивных пациентов без клинических и/или серологических маркеров, характерных для определенного заболевания из группы ИВРЗ, может рассматриваться в качестве потенциального маркера, исключающего диагноз ИВРЗ, особенно в раннем доклиническом периоде. Длительность данного периода, характеризующегося в первую очередь повышенным титром АНА, точно не определена и может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет, до воздействия экзо- или эндогенных провоцирующих факторов, приводящих к развитию клинических симптомов. Определение на раннем этапе как предикторов высокого риска развития определенного ИВРЗ, так и «исключающих» маркеров представляется актуальной задачей для практикующего врача. В клинической практике при подозрении на ИВРЗ может быть использован следующий поэтапный диагностический алгоритм (рис. 1) [28].

Тестирование на АНА методом НРИФ-Нер-2 – необходимый компонент скрининга ИВРЗ. При выявлении АНФ с паттерном DFS следующим шагом должно быть определение анти-DFS70 и других специфических для определенного ИВРЗ аутоантител любым доступным для лаборатории методом. Только при одновременном выполнении двух условий – выявлении анти-DFS70 и отсутствии специфических аутоантител – возможно исключить ИВРЗ.

Несмотря на крайне редкое обнаружение анти-DFS70 у пациентов с ИВРЗ, в некоторых исследованиях проведена оценка их возможной ассоциации с серологическими и клиническими проявлениями, активностью болезни. Так, при ранней СКВ (15 месяцев с момента установления диагноза) в многонациональной когорте пациентов из 11 стран ($n=1137$) анти-DFS70 определялись (ХЛИА) в 7,1% случаев (95%-й доверительный интер-

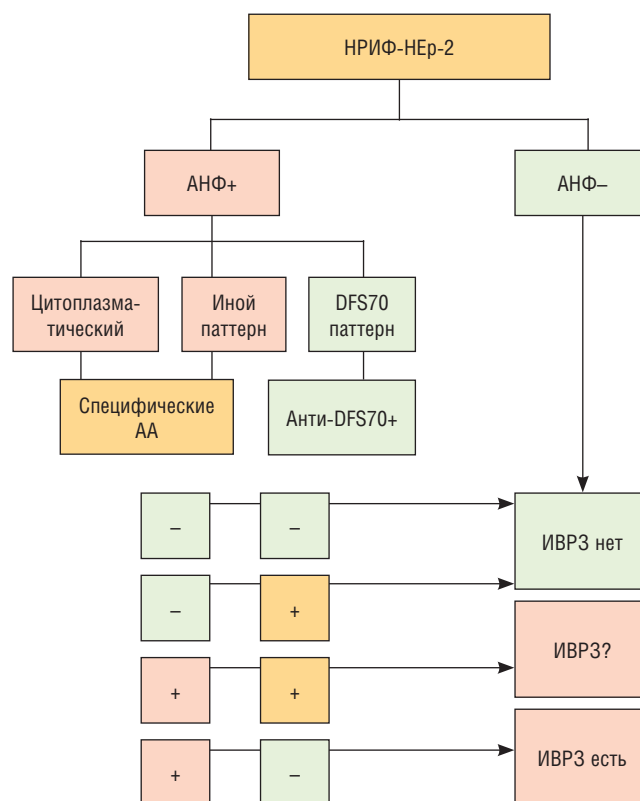


Рис. 1. Алгоритм применения теста на анти-DFS70 в диагностике ИВРЗ [28]: НРИФ-Нер-2 – непрямая реакция иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата клеток Нер-2; АНФ – антинуклеарный фактор; DFS – плотное мелкокрапчатое свечение (dense fine speckled); АА – аутоантитела; анти-DFS70 – антитела, индуцирующие плотное мелкокрапчатое свечение при взаимодействии с ядерным антигеном, имеющим молекулярную массу 70 кДа; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

вал (95% ДИ): 5,7–8,8%), при этом изолированные анти-DFS70 при отсутствии антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и других антител к экстрагируемому ядерным антигенам обнаружены в 1,1% случаев (95% ДИ: 0,6–1,9%) [50]. Многофакторный анализ показал ассоциацию анти-DFS70 со скелетно-мышечными проявлениями СКВ (отношение шансов (ОШ) – 1,24; 95% ДИ: 1,10–1,41) и концентрации антител к β 2-гликопротеиду-1 (ОШ=2,17; 95% ДИ: 1,22–3,87), а также обратную связь с уровнем анти-дсДНК (ОШ=0,53; 95% ДИ: 0,31–0,92) и антителами к La/SSB (анти-La/SSB; ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,08–0,81). М. Mahler и соавт. [33], напротив, не выявили ассоциации анти-DFS70 с клиническими и иммунологическими проявлениями СКВ. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий среди позитивных ($n=7$) и негативных ($n=244$) по анти-DFS70 пациентов с СКВ, 100% анти-DFS70-позитивных больных имели поражение суставов; ни у одного из них не было проявлений нефрита (протеинурии, цилиндрурии, гематурии) и нейролюпуса (психоз, судороги). У пациентов с амиопатическим дерматомиозитом и интерстициальным поражением легких на фоне терапии, приведшей к ремиссии заболевания, отмечено повышение уровня анти-DFS70; у умершего пациента концентрация анти-DFS70, напротив, снизилась до нормы [51].

М. Infantino и соавт. [52] выдвинули предположение о защитной и потенциально терапевтической роли анти-DFS70. Однако доказательства носят лишь косвенный характер: изолированные анти-DFS70 – негативный диагностический маркер развития ИВРЗ при 4-летнем наблюдении [28]; они редко выявляются у пациентов с СКВ, имеют положительную ассоциацию со скелетно-мышечными проявлениями болезни (но не с нефритом) и коррелируют концентрацией анти- β 2-гликопротеида-1 (но не с анти-дсДНК) [50]. У пациентов с недифференцированным заболеванием соединительной ткани концентрация анти-DFS70 была выше, чем при определенных ИВРЗ [28, 53]; введение аффинных высокоочищенных человеческих анти-DFS70 мышам линии NZBxW/F1

(мышинная модель СКВ) сопровождалось снижением тяжести нефрита и увеличением периода выживаемости [54].

Некоторые исследователи утверждают, что введение в клиническую практику тестирования на анти-DFS70 приводит к снижению количества дорогостоящих диагностических процедур, направленных на исключение заболеваний из группы ИВРЗ, предотвращает неоправданное лечение и стресс у пациентов. Оппоненты, основываясь на относительно небольшой величине частоты обнаружения анти-DFS70 у здоровых доноров, считают, что определение специфических для ИВРЗ аутоантител, напротив, имеет большее диагностическое значение в клинических условиях [41].

Таким образом, для достижения определенного консенсуса по использованию анти-DFS70 в качестве клинически надежного биомаркера, исключающего ИВРЗ, необходимы дополнительные многоцентровые исследования с большими когортами пациентов с ИВРЗ и здоровых доноров, различающимися по расе, этнической принадлежности, географическим зонам. В этих работах следует использовать несколько высокочувствительных и специфичных методов исследования с тщательной оценкой предлагаемых алгоритмов тестирования АНА, включающих определение анти-DFS70.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

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

- Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382(9894):797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345(5):340-350. doi: 10.1056/NEJM200108023450506
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- 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
- 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
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-487. doi: 10.1002/acr.21591
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-1533. doi: 10.1056/NEJMoa021933
- Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R30. doi: 10.1186/ar3258
- 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
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA.

- Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
12. Lambers WM, Westra J, Jonkman MF, Bootsma H, de Leeuw K. Incomplete systemic lupus erythematosus – what remains after application of ACR and SLICC criteria? *Arthritis Care Res*. 2020;72(5):607-614. doi: 10.1002/acr.23894
 13. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
 14. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
 15. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):434-444. doi: 10.1002/art.10561
 16. Александрова ЕН, Верижникова ЗГ, Новиков АА, Лукина ГВ. Современный взгляд на проблемы исследования антинуклеарных антител при системной красной волчанке (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(6):340-348. [Aleksandrova EN, Verizhnikova ZG, Novikov AA, Lukina GV. Modern look at the problems of investigation of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(6):340-348 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-6-340-348
 17. Kang SY, Lee WI, Kim MH, La Jeon Y. Clinical use of anti-DFS70 autoantibodies. *Rheumatol Int*. 2019;39(8):1423-1429. doi: 10.1007/s00296-019-04299-4
 18. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические болезни – проблемы иммунопатологии и персонализированного лечения. *Анналы Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-182 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
 19. Carter JB, Carter S, Saschenbrecker S, Goeckeritz BE. Recognition and relevance of Anti-DFS70 autoantibodies in routine antinuclear autoantibodies testing at a community hospital. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:88. doi: 10.3389/fmed.2018.00088
 20. Basu A, Sanchez TW, Casiano CA. DFS70/LEDGFp75: An enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS, and cancer. *Front Immunol*. 2015;6:116. doi: 10.3389/fimmu.2015.00116
 21. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing – misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):495-502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74
 22. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: Can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2021;14(2):502-508. doi: 10.1111/cts.12908
 23. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2095-2097. doi: 10.1007/s10067-020-05180-7
 24. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1661-1663. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
 25. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):898-907. doi: 10.1111/cts.12953
 26. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ, Лиля АМ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Вестник Российской академии наук*. 2022;92(7):654-660. [Nasonov EL, Samsonov MYu, Lila AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Annals of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(7):654-660 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S086958732207012X
 27. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:494356. doi: 10.1155/2012/494356
 28. Conrad K, Röber N, Andrade LE, Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):202-216. doi: 10.1007/s12016-016-8564-5
 29. Ochs RL, Stein TW Jr, Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol*. 1994;151(3):587-592. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35023-1
 30. Conrad K, Andrade LE, Chan EK, Mahler M, Meroni PL, Puijnt GJ, et al. From autoantibody research to standardized diagnostic assays in the management of human diseases – Report of the 12th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Lupus*. 2016;25(8):787-796. doi: 10.1177/0961203316644337
 31. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436
 32. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol*. 2015;6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412
 33. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2104-2110. doi: 10.3899/jrheum.120598
 34. Bizzaro N, Pesente F, Cucchiari F, Infantino M, Tampona M, Villalta D, et al. Anti-DFS70 antibodies detected by immunoblot methods: A reliable tool to confirm the dense fine speckles ANA pattern. *J Immunol Methods*. 2016;436:50-53. doi: 10.1016/j.jim.2016.06.008
 35. Malyavantham K, Suresh L. Analysis of DFS70 pattern and impact on ANA screening using a novel HEp-2 ELITE/DFS70 knockout substrate. *Autoimmun Highlights*. 2017;8(1):3. doi: 10.1007/s13317-017-0091-8
 36. Dellavance A, Viana VS, Leon EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2144-2149.
 37. Ochs RL, Muro Y, Si Y, Ge H, Chan EK, Tan EM. Autoantibodies to DFS70kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1211-1220. doi: 10.1067/mai.2000.107039
 38. Ochs RL, Mahler M, Basu A, Rios-Colon L, Sanchez TW, Andrade LE, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):273-293. doi: 10.1007/s10238-015-0367-0
 39. Okamoto M, Ogawa Y, Watanabe A, Sugiura K, Shimomura Y, Aoki N, et al. Autoantibodies to DFS70/LEDGF are increased in alopecia areata patients. *J Autoimmun*. 2004;23(3):257-266. doi: 10.1016/j.jaut.2004.07.004
 40. Daniels T, Zhang J, Gutierrez I, Elliot ML, Yamada B, Heeb MJ, et al. Antinuclear autoantibodies in prostate cancer: immunity to LEDGF/p75, a survival protein highly expressed in prostate tumors and cleaved during apoptosis. *Prostate*. 2005;62(1):14-26. doi: 10.1002/pros.20112

41. Ortiz-Hernandez GL, Sanchez-Hernandez ES, Casiano CA. Twenty years of research on the DFS70/LEDGF autoantibody-autoantigen system: Many lessons learned but still many questions. *Auto Immun Highlights*. 2020;11(1):3. doi: 10.1186/s13317-020-0126-4
42. Александрова ЕН, Верижникова ЖГ, Новиков АА, Панафидина ТА, Попкова ТВ. Антитела к DFS70 — новый биомаркер для исключения диагноза системной красной волчанки у АНФ-позитивных здоровых лиц. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2 Прил 1):8. [Alexandrova EN, Verizhnikova ZG, Novikov AA, Panafidina TA, Popkova TV. Antibodies to DFS70 are a new biomarker for excluding the diagnosis of systemic lupus erythematosus in ANF-positive healthy individuals. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2 Suppl 1):8 (In Russ.)].
43. Александрова ЕН, Новиков АА, Клюквина НГ, Васильев ВИ, Лукина ГВ. Диагностическое значение моноспецифических антител к DFS70 при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2021(33):38-41. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Klyukvina NG, Vasiliev VI, Lukina GV. Diagnostic value of monospecific DFS70 antibodies in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Medical Alphabet*. 2021(33):38-41 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2021-33-38-41
44. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): What exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):684-688. doi: 10.1002/art.20095
45. Miyara M, Albesa R, Charuel JL, El Amri M, Fritzler MJ, Ghillani-Dalbin P, et al. Clinical phenotypes of patients with anti-DFS70/LEDGF antibodies in a routine ANA referral cohort. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:703759. doi: 10.1155/2013/703759
46. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191-200. doi: 10.1002/art.30084
47. Watanabe A, Kadera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):892-900. doi: 10.1002/art.20096
48. Schmeling H, Mahler M, Levy DM, Moore K, Stevens AM, Wick J, et al. Autoantibodies to dense fine speckles in pediatric diseases and controls. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2419-2426. doi: 10.3899/jrheum.150567
49. Peker BO, Şener AG, Tarhan EF, Kaya S. Investigation of anti-DFS70 antibody in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;(38):3627-3633. doi: 10.1007/s10067-019-04730-y
50. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(10):1051-1059. doi: 10.1177/0961203317692437
51. Muro Y, Sugiura K, Nakashima R, Mimori T, Akiyama M. Low prevalence of anti-DFS70/LEDGF antibodies in patients with dermatomyositis and other systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2013;40(1):92-93. doi: 10.3899/jrheum.121168
52. Infantino M, Carbone T, Manfredi M, Grossi V, Benucci M, Blank M, et al. Are anti-DFS70 autoantibodies protective? *Isr Med Assoc J*. 2019;21(8):509-511.
53. Infantino M, Shovman O, Pérez D, Manfredi M, Grossi V, Benucci M, et al. Anti-DFS70 autoantibodies in undifferentiated connective tissue diseases subjects: What's on the horizon? *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1293-1298. doi: 10.1093/rheumatology/key012
54. Aljadeff G, Shemer A, Katz I, Andrade LEC, Gilburd B, Halpern G, et al. Infusion of anti-DFS70 antibodies prolonged survival of lupus-prone mice. *Lupus*. 2021;30(2):320-324. doi: 10.1177/0961203320969976

Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Верижникова Ж.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4829-5210>

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

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

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

Поражение экстракраниальных артерий при гигантоклеточном артериите по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии

Е.Е. Филатова¹, Н.М. Буланов¹, А.Д. Мешков², О.О. Бородин¹, И.О. Смитиенко³, Е.В. Чачило¹, П.И. Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,4}

¹Клиника им. Е.М. Тареева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119435, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11/5
²Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 129226, Российская Федерация, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
³НОЧУ послевузовского и дополнительного профессионального образования «Международный институт постдипломного медицинского образования» 119415, Российская Федерация, Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4
⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» 119234, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1

Целью исследования была оценка частоты поражения артерий различной локализации у пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА) по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ).

Методы. В ретроспективное исследование включались пациенты в возрасте старше 50 лет с диагнозом ГКА (в сочетании с ревматической полимиалгией или без нее). Поражение экстракраниальных артерий оценивали на основании накопления 18F-ФДГ в стенках крупных сосудов по данным ПЭТ/КТ.

Результаты. Включено 47 пациентов (14 (30%) мужчин и 33 (70%) женщины); медиана возраста составила 65 [57; 68] лет. У 32 (68%) из них ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проводилась до, у 15 (32%) — после начала терапии глюкокортикоидами. У 40 (91%) пациентов были выявлены признаки поражения экстракраниальных сосудов различной локализации, чаще всего грудного и брюшного отделов аорты (72% и 64% соответственно).

Выводы. По данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, у большинства пациентов с ГКА в патологический процесс вовлекаются не только артерии головы и шеи, но и сосуды иной локализации.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, 18F-фтордезоксиглюкоза-ПЭТ/КТ, ревматическая полимиалгия, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Филатова ЕЕ, Буланов НМ, Мешков АД, Бородин ОО, Смитиенко ИО, Чачило ЕВ, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Поражение экстракраниальных артерий при гигантоклеточном артериите по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):106–111.

DAMAGE TO EXTRACRANIAL ARTERIES IN GIANT CELL ARTERITIS ACCORDING TO PET/CT

Ekaterina E. Filatova¹, Nikolay M. Bulanov¹, Alexey D. Meshkov², Oleg O. Borodin¹, Ilya O. Smitienko³, Elizaveta V. Chachilo¹, Pavel I. Novikov¹, Sergey V. Moiseev^{1,4}

The aim of the study was to assess the incidence of arterial lesions of various localizations in patients with giant cell arteritis (GCA) according to positron emission and computed tomography (PET/CT) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG).

Methods. Patients over 50 years of age diagnosed with GCA (with or without polymyalgia rheumatica) were included in a retrospective study. Damage to extracranial arteries was assessed based on the accumulation of 18F-FDG in the walls of large vessels according to PET/CT data.

Results. The study included 47 patients, 14 (30%) men and 33 (70%) women, with a median age of 65 [57; 68] years. In 32 (68%) patients, 18F-FDG-PET/CT was performed before the start of therapy with glucocorticosteroids (GCS), in 15 (32%) after the start of treatment. In 40 (91%) patients, signs of damage to extracranial vessels of various localization were revealed, most often in the thoracic and abdominal aorta (72% and 64%, respectively).

Conclusions. According to 18F-FDG-PET/CT data, in most patients with GCA, not only the arteries of the head and neck, but also vessels of other localization are involved in the pathological process.

Key words: giant cell arteritis, 18F-fluorodeoxyglucose-PET/CT, polymyalgia rheumatica, glucocorticosteroids

For citation: Filatova EE, Bulanov NM, Meshkov AD, Borodin OO, Smitienko IO, Chachilo EV, Novikov PI, Moiseev SV. Damage to extracranial arteries in giant cell arteritis according to PET/CT. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):106–111 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-106-111

Вступление

Гигантоклеточный артериит (ГКА) — это гранулематозный васкулит, который поражает преимущественно сосуды крупного и среднего калибра у людей старше 50 лет [1]. Заболеваемость достигает 52 случаев на 100 000 человек старше 50 лет в год; чаще ГКА развивается у женщин [2]. У существенной части пациентов ГКА сочетается с ревматической полимиалгией (РПМ), которая характеризуется наличием системного воспаления с выраженными миалгиями и ригидностью мышц шеи, плечевого и тазового пояса [3].

Согласно традиционным представлениям, для ГКА характерно поражение внечерепных ветвей аорты, чаще всего — ветвей наружной и внутренней сонных артерий. Поражение артерий головы и шеи приводит к классическим симптомам заболевания: нарушению зрения (выпадение полей зрения, «мушки» перед глазами, слепота на один глаз), головной боли, болезненности кожи головы и перемежающейся хромоте нижней челюсти [4]. Вовлечение подключичной, подмышечной и проксимальной плечевой артерий, наблюдаемое у 50–60% пациентов, проявляется

²Russian Gerontological Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

129226, Russian Federation, Moscow, 1ya Leonova str., 16
³International Institute of Postgraduate Medical Education 119415, Russian Federation, Moscow, Lobachevskogo str., 42, building 4

⁴Lomonosov Moscow State University 119234, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory str., 1

Контакты: Филатова Екатерина Евгеньевна, filatevichk@gmail.com
Contacts: Ekaterina Filatova, filatevichk@gmail.com

Поступила 18.11.2022
Принята 12.01.2023

как синдром дуги аорты, характеризующийся перемежающейся хромотой, отсутствием или асимметрией пульса на руках [5]. При поражении позвоночных артерий может возникнуть острое нарушение мозгового кровообращения. Вовлечение аорты встречается в 25% случаев и связано с серьезными потенциальными последствиями, включая образование аневризм с риском последующего разрыва [6–8].

Неинвазивная диагностика ГКА остается сложной задачей, особенно в отношении оценки поражения экстракраниальных артерий. Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) в 1990 г. представила классификационные критерии ГКА, в число которых были включены изменения, выявляющиеся при биопсии височной артерии [9]. Однако ее поражение наблюдается не у всех пациентов.

В течение последних 10 лет появилась информация о применении неинвазивного метода позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) в качестве альтернативы морфологической верификации диагноза ГКА. 18F-ФДГ, аналог глюкозы, накапливается в клетках с повышенным гликолизом, в том числе в очагах воспалительной ак-

тивности [10, 11]. В нескольких исследованиях показана роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ всего тела у пациентов с васкулитами крупных сосудов [12, 13], а в метаанализе была продемонстрирована диагностическая ценность ПЭТ/КТ у пациентов с ГКА [14]. Важным преимуществом ПЭТ/КТ перед ультразвуковым исследованием (УЗИ) и биопсией височной артерии является возможность одновременно визуализировать крупные сосуды различной локализации.

Целью исследования была оценка частоты поражения артерий различной локализации у пациентов с гигантоклеточным артериитом методом позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включались пациенты с диагнозом ГКА в сочетании с РПМ или без нее, которые проходили обследование и лечение в Клинике им. Е.М. Тареева в 2009–2022 гг. Диагноз ГКА был установлен в соответствии с критериями ACR 1990 г. или пересмотренными критериями ACR 1990 г. (табл. 1) [9, 15]. У 30 (64%) пациентов ГКА был ассоциирован с РПМ. Диагноз РПМ устанавливали на основании

Таблица 1. Классификационные критерии ACR 1990 г. и пересмотренные критерии ACR 1990 г.

Классификационные критерии		
ACR 1990 г.	Оценка	Пересмотренные критерии ACR 1990*
		Критерии для подозрения ГКА
Возраст начала заболевания ≥ 50 лет		Возраст начала заболевания ≥ 50 лет
«Новая» головная боль		
Аномалии височной артерии, такие как болезненность при пальпации или снижение пульсации	Не оценивается в баллах	Отсутствие критериев исключения**
СОЭ ≥ 50 мм/ч		
Биопсия артерии: васкулит с мононуклеарно-клеточным или гранулематозным воспалением, обычно с гигантоклеточными инфильтратами		Критерии I
	1	«Новая» головная боль
	1	Внезапное появление нарушений зрения
	2	Ревматическая полимиалгия
	1	Перемежающаяся хромота нижней челюсти
	2	Поражение височной артерии: увеличенная и/или лишенная пульса височная артерия – 1 балл; болезненная височная артерия – 1 балл
		Критерии II
	1	Лихорадка неясного генеза и/или анемия
	1	СОЭ ≥ 50 мм/ч
	2	Морфологическая картина: сосудистый и/или периваскулярный фибриноидный некроз с лейкоцитарной инфильтрацией – 1 балл; гранулема – 1 балл

Примечание: ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); * – при наличии 3 и более баллов из 11, при этом хотя бы одного балла из критериев I вместе со всеми критериями подозрения может быть установлен диагноз гигантоклеточным артериитом; ГКА – гигантоклеточный артериит; ** – к критериям исключения относятся воспаление ЛОР-органов и глаз, поражение почек, кожи и периферической нервной системы, инфильтрация легких, лимфаденопатия, ригидность затылочных мышц и гангрена или изъязвление пальцев; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

клинической и лабораторной картины [16]. Пациенты могли получать терапию глюкокортикоидами (ГК) на момент выполнения ПЭТ/КТ.

Из исследования исключены пациенты, которым проводилось лечение другими иммуносупрессивными препаратами на момент исследования: метотрексатом, лефлуномидом, микофенолата мофетилем, тоцилизумабом и др., — а также пациенты с наличием сопутствующих онкологических или иных аутоиммунных заболеваний, за исключением РПМ.

Активность ГКА подтверждали на основании клинической картины: жалобы, характерные симптомы, повышение лабораторных маркеров системного воспаления, включая уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [17].

Для оценки признаков активного воспаления в сосудистой стенке использовали ПЭТ/КТ после 8-часового голодания [18]. Данные ПЭТ (Biograph-64, Siemens, Германия) регистрировали в течение 50–60 мин после внутривенной инъекции 199–478 МБк 18F-ФДГ. Перед ПЭТ выполняли КТ от орбито-меатальной линии до дистальных отделов нижних конечностей на мультidetекторном спиральном компьютерном томографе (толщина среза 3,75 мм; шаг 0,8; скорость вращения 0,35 с; 120–140 кэВ; 30–80 мАс).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Статистический анализ

Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных значений и частот (%), а количественные — в виде медианы и межквартильного интервала для величин с ненормальным распределением. Сравнение категориальных переменных производилось с использованием точного F-критерия Фишера. Для выявления групп пациентов со схожими паттернами заболевания выполнялось разделение по характеру поражения артерий методом иерархической кластеризации и построением дендрограммы методом Варда. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,3, что соответствует среднему качеству кластеров. Статистический анализ проводили с использованием прикладной программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США).

Результаты

В исследование были включены 47 пациентов (33 (70%) женщины и 14 (30%) мужчин) с ГКА. У 30 (64%) из них была также диагностирована РПМ. Медиана возраста составила 65 [57; 68] лет. Всем пациентам ПЭТ/КТ выполнялась в период активности основного заболевания. На момент проведения исследования 15 (32%) пациентов получали ГК (медиана промежутка времени от назначения ГК до проведения ПЭТ/КТ составила 20 [5; 114] дней). 32 (68%) больных ГК не принимали.

На момент выполнения ПЭТ/КТ у всех пациентов сохранялись клинические признаки активности заболевания, которые были представлены повышением температуры тела у 23 (49%) и признаками РПМ, включая боли и/или слабость в проксимальных мышцах шеи

у 3 (6%) пациентов, верхних конечностей — у 22 (47%), нижних конечностей — у 11 (23%), а также совместное поражение и мышц шеи, и верхних/нижних конечностей у 2 (4%), совместное поражение верхних/нижних конечностей у 9 (19%) пациентов (табл. 2). На момент проведения ПЭТ/КТ медиана концентрации СРБ составила 80 [43; 101] мг/л, СОЭ — 80 [59; 99] мм/ч.

Таблица 2. Признаки активности ГКА на момент проведения ПЭТ/КТ (n=47)

Параметры	Значения
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]*	80 [59; 99]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]**	80 [43; 101]
Боль, n (%):	24 (51)
– височная	20 (43)
– затылочная	5 (11)
– теменная	1 (2)
– лобная	1 (2)
– орбитальная	2 (4)
– в шее	2 (4)
– в верхних конечностях	22 (47)
– в нижних конечностях	11 (23)
– в мелких суставах	13 (28)
– в крупных суставах	7 (15)
Скованность в суставах, n (%)	4 (9)
Слабость, n (%)	26 (55)
Повышение температуры тела $\geq 37,5$ °C, n (%)	34 (72)
Потеря массы тела, n (%)	12 (26)
Потливость, n (%)	17 (36)
Геморрагическая сыпь, n (%)	3 (6)
Снижение остроты зрения, n (%)	5 (11)
«Мушки» перед глазами, n (%)	4 (9)
Выпадение полей зрения, n (%)	3 (6)
Слепота на один глаз, n (%)	4 (9)
Боль в глазных яблоках, n (%)	4 (9)
«Переменяющаяся хромота» нижней челюсти, n (%)	6 (13)
Кашель, n (%)	10 (23)

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; * — данные СОЭ известны для 20 пациентов; ** — данные СРБ известны для 23 пациентов

Наиболее часто накопление 18F-ФДГ наблюдалось в грудном отделе аорты (72%), брюшном отделе аорты (64%), правой и левой общих сонных артериях (57%), правой (57%) и левой (55%) подключичных артериях (табл. 3).

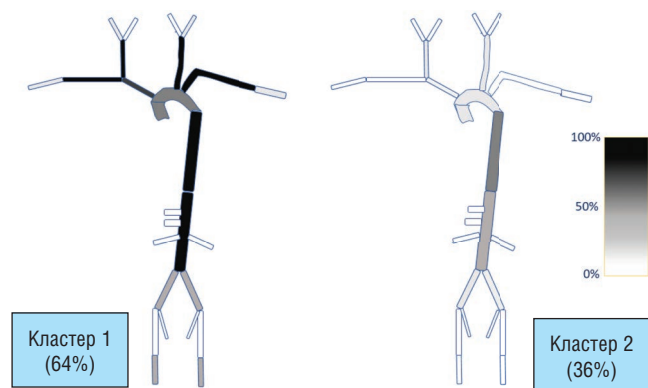
Изменения в местах прикрепления мышц к остистым отросткам шейных, грудных и поясничных позвонков встречались только у 4 (9%), в мышечных волокнах — у 2 (5%) пациентов. Они были интерпретированы нами как признаки РПМ.

Выделены 2 фенотипа (кластера) вовлечения артерий (рис. 1).

Таблица 3. Частота поражения сосудов по данным ПЭТ/КТ, n (%)

Пораженный сосуд	Все пациенты (n=47)	Пациенты, не получавшие ГК (n=32)	Пациенты, получавшие ГК (n=15)
Грудной отдел аорты	34 (72)	24 (75)	10 (67)
Брюшной отдел аорты	30 (64)	21 (66)	9 (60)
Правая ОСА	27 (57)	21 (66)	6 (40)
Левая ОСА	27 (57)	22 (69)	5 (33)
Правая подключичная артерия	27 (57)	20 (63)	7 (47)
Левая подключичная артерия	26 (55)	21 (66)	5 (33)
Брахиоцефальный ствол	20 (43)	17 (53)	3 (20)
Подмышечная артерия справа и слева	16 (34)	14 (44)	2 (13)
Восходящий отдел аорты	15 (32)	9 (28)	6 (40)
Дуга аорты	12 (26)	7 (22)	5 (33)
Правая подвздошная артерия	13 (28)	10 (31)	3 (20)
Левая подвздошная артерия	10 (21)	9 (28)	1 (7)
Бедерные артерии	8 (17)	7 (22)	1 (7)
Левая ВСА	6 (13)	6 (19)	0
Правая ВСА	5 (11)	5 (16)	0

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия

**Рис. 1.** Распространенность поражения артерий в кластерах

Кластер 1 – поражение грудного, брюшного отделов аорты, двустороннее поражение общих сонных, подключичных и подмышечных артерий, общих подвздошных и бедренных артерий. В эту группу вошли 30 (64%) пациентов; соотношение мужчин и женщин составило 9:21. У 16 из них был выявлен изолированный ГКА, а у 14 – ГКА с РПМ.

Кластер 2 – поражение преимущественно грудного, в меньшей степени – брюшного отдела аорты. В данной группе было 17 (36%) пациентов; соотношение мужчин и женщин составило 5:12. У 5 пациентов был выявлен изолированный ГКА, у 12 – ГКА с РПМ.

Обсуждение

В соответствии со сложившимися в XX веке представлениями, ГКА поражает в основном краниальные артерии, а вовлечение крупных артерий иной локализации считается редкостью (т. н. «Такаясу-подобный» вариант

заболевания) [19, 20]. Поэтому в течение многих лет биопсия височной артерии считалась «золотым стандартом» диагностики заболевания [10]. С момента появления новых визуализирующих методов, таких как ПЭТ/КТ, КТ аорты и магнитно-резонансная ангиография аорты, оценка наличия поражения крупных сосудов стала стандартной процедурой при диагностике ГКА. Согласно литературным данным, частота воспалительного поражения аорты и ее ветвей при ГКА варьирует от 22% до 85% [21–25]. В нашем исследовании воспалительный процесс в аорте и ее ветвях наблюдался у 40 (91%) пациентов. Разница между результатами исследований, вероятно, обусловлена вариабельностью используемых методов визуализации, которые характеризуются разной чувствительностью. Чаще всего в патологический процесс вовлекается грудной отдел аорты, который не всегда можно оценить с помощью УЗИ. В то же время ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ не позволяет с высокой точностью оценить состояние височных артерий из-за их малого диаметра, поверхностного расположения и близости к мозгу, потребляющему глюкозу. В исследовании М. Brodmann и соавт. [26] с помощью ПЭТ с 18F-ФДГ было визуализировано поражение крупных артерий, а поражение височной артерии, обнаруженное при УЗИ у 11 пациентов, верифицировать не удалось. В то же время несколько исследователей сообщили, что при использовании более совершенных ПЭТ-томографов, которые обеспечивают лучшую пространственную дифференциацию, воспалительный процесс в стенках височных и затылочных артерий у пациентов с ГКА может быть выявлен с помощью сочетания сцинтиграфии с ПЭТ с 18F-ФДГ [26–28]. Однако данная информация требует подтверждения на больших группах больных. В проспективном исследовании S. Prieto-González и соавт. [29] сравнивалось поглощение 18F-ФДГ у пациентов с ГКА и контрольной группы. Поглощение 18F-ФДГ супрааортальными ветвями превалировало над другими сосудами, что согласуется с более ранним исследованием с применением ПЭТ/КТ, показавшим, что супрааортальные ветви были наиболее часто вовлечены в патологический процесс [30]. В некоторых работах все четыре отдела (восходящий отдел, дуга, грудной и брюшной отдел аорты) объединены, и поражение аорты, подключичных, подмышечных и брахиоцефальных артерий наблюдалось с равной частотой [30, 31]. Н. de Boissou и соавт. [32], чаще наблюдали поражение грудного отдела аорты, а В. Най и соавт. [33] – поражение дуги аорты, ее восходящего и грудного отделов. Эти результаты сходны с нашими.

К.В. Gribbons и соавт. [34] определяли фенотипы васкулитов крупных сосудов, включая артериит Такаясу и ГКА. В исследовании приняли участие 217 пациентов с ГКА. Из выделенных 6 фенотипов при ГКА превалировали три: у 80 пациентов специфический тип поражения артерий отсутствовал, у 46 наблюдалось диффузное поражение аорты и ее ветвей, а 45 имели преимущественно двустороннее поражение подмышечных и подключичных артерий. В нашей когорте пациентов выявлен фенотип диффузного поражения артерий (первый кластер) и второй фенотип с преимущественным поражением грудного отдела аорты, который не соответствовал фенотипам американо-авторов.

Среди ограничений нашего исследования следует выделить его ретроспективный характер и сравнительно небольшое число пациентов, а также отсутствие контрольной группы лиц без ГКА. В то же время полученные нами данные о высокой распространенности диффузного

воспалительного поражения сосудистого русла при ГКА позволяют расширить представления о типичных клинических проявлениях заболевания.

Заключение

Современные методы визуализации демонстрируют наличие признаков поражения экстракраниальных артерий у большей части пациентов с активным ГКА, что подтверждает диагностическое значение выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chew SSL, Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. *J Clin Neurosci*. 2009;16(10):1263-1268. doi: 10.1016/j.jocn.2009.05.002
- Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):264-268. doi: 10.1002/art.20227
- Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372(9634):234-245. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61077-6
- Мешков АД, Лукина ГВ, Новиков ПИ, Федоров КЕ. Головная боль при ревматических заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2020;(11):22-31. [Meshkov AD, Lukina GV, Novikov PI, Fedorov KE. Headache in rheumatic diseases. *Medical alphabet*. 2020;(11):22-31 (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2020-11-22-31
- Koster MJ, Warrington KJ. Classification of large vessel vasculitis: Can we separate giant cell arteritis from Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017;46(7-8):205-213. doi: 10.1016/j.lpm.2016.11.032
- Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: A population-based study. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):502-507. doi: 10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00004
- Koster MJ, Crowson CS, Labarca C, Warrington KJ. Incidence and predictors of thoracic aortic damage in biopsy-proven giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(3):239-242. doi: 10.1080/03009742.2020.1786855
- Филатова ЕЕ, Чачило ЕВ, Буланов НМ, Бородин ОО, Мешков АД, Смитиенко ИО, и др. Гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией: клинические проявления, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(1):75-82. [Filatova EE, Chachilo EV, Bulanov NM, Borodin OO, Meshkov AD, Smitienko IO, et al. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clinical pharmacology and therapy*. 2022;31(1):75-82 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2022-1-75-82
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1122-1128. doi: 10.1002/art.1780330810
- Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJG. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med*. 2010;51(12):1937-1949. doi: 10.2967/jnumed.110.076232
- Мешков АД, Новиков ПИ, Фомин ВВ, Моисеев СВ. Гигантоклеточный артериит: трудности диагностики и методы лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(2):48-54. [Meshkov AD, Novikov PI, Fomin VV, Moiseev SV. Giant cell arteritis: Diagnostic and treatment. *Clinical pharmacology and therapy*. 2014;23(2):48-54 (In Russ.)].
- Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):439-449. doi: 10.1002/art.40379
- Nielsen BD, Gormsen LC. ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in the diagnosis and monitoring of giant cell arteritis. *PET Clin*. 2020;15(2):135-145. doi: 10.1016/j.cpet.2019.11.007
- Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1764-1772. doi: 10.1007/s00259-011-1830-0
- Sait MR, Lepore M, Kwasnicki R, Allington J, Balasubramanian R, Somasundaram SK, et al. The 2016 revised ACR criteria for diagnosis of giant cell arteritis — Our case series: Can this avoid unnecessary temporal artery biopsies? *Int J Surg Open*. 2017;9:19-23. doi: 10.1016/j.ijso.2017.09.003
- Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):943-954. doi: 10.1002/art.34356
- Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1071-1087. doi: 10.1002/acr.24632
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636-643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649
- Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):311-317. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<311::AID-ANR14>3.0.CO;2-F
- Бекетова ТВ, Оттева ЭН, Насонов ЕЛ. Возможности применения тоцилизумаба у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с тяжелой коморбидной патологией: опыт двух российских центров. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):31-35. [Beketova TV, Otteva EN, Nasonov EL. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in patients with serious comorbidities: Experience of two Russian centers. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):31-35 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-31-35
- Boysen H, Liozon E, Lambert M, Parienti JJ, Boutemy J, Ly K, et al. OP0001 [18F] Fdg PET in giant-cell arteritis: a prognostic tool for aortic complications. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):60. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1985
- Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):131-137. doi: 10.1002/art.21699
- Agard C, Barrier JH, Dupas B, Ponge T, Mahr A, Fradet G, et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: A case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):670-676. doi: 10.1002/art.23577

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.

24. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: A prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):672-677. doi: 10.1093/rheumatology/keh376
25. Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Butjosa M, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: Prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1170-1176. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200865
26. Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(2):241-242. doi: 10.1093/rheumatology/keh025
27. Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S, Haraldsen A, Hjorthaug K, Bogsrud TV, et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: A case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):184-193. doi: 10.1007/s00259-018-4106-0
28. Flaus A, Granjon D, Habouzit V, Gaultier JB, Prevot-Bitot N. Unusual and diffuse hypermetabolism in routine 18F-FDG PET/CT of the supra-aortic vessels in biopsy-positive giant cell arteritis. *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):e336-e337. doi: 10.1097/RLU.0000000000002198
29. Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, et al. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: A prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1388-1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204572
30. Castellani M, Vadrucchi M, Florimonte L, Caronni M, Benti R, Bonara P. 18F-FDG uptake in main arterial branches of patients with large vessel vasculitis: Visual and semiquantitative analysis. *Ann Nucl Med*. 2016;30(6):409-420. doi: 10.1007/s12149-016-1075-x
31. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Carril JM, Martínez-Rodríguez I, Canga A, et al. Non-infectious aortitis: A report of 32 cases from a single tertiary centre in a 4-year period and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S19-S31.
32. de Boysson H, Liozon E, Lambert M, Parienti JJ, Artigues N, Gefray L, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the risk of subsequent aortic complications in giant-cell arteritis: A multicenter cohort of 130 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e3851. doi: 10.1097/MD.0000000000003851
33. Hay B, Mariano-Goulart D, Bourdon A, Benkiran M, Vauchot F, De Verbizier D, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET-CT for large vessel involvement assessment in patients with suspected giant cell arteritis and negative temporal artery biopsy. *Ann Nucl Med*. 2019;33(7):512-520. doi: 10.1007/s12149-019-01358-5
34. Gribbons KB, Ponte C, Carette S, Craven A, Cuthbertson D, Hoffman GS, et al. Patterns of arterial disease in Takayasu arteritis and giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(11):1615-1624. doi: 10.1002/acr.24055

Филатова Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0853-8967>

Буланов Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Мешков А.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108>

Бородин О.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-188X>

Смитиенко И.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1508-3975>

Чачило Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4268-2655>

Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Моисеев С.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, И.Г. Кириллова, Ю.О. Корсакова, Е.В. Черёмушкина

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: Желябина Ольга Владимировна, olga-sheliabina@mail.ru
Contacts: Olga Zhelyabina, olga-sheliabina@mail.ru

Поступила 26.09.2022
Принята 12.01.2023

Частота и факторы риска (ФР) развития диастолической дисфункции (ДД) у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция (БДПК) и остеоартритом (ОА) не изучены.

Цель исследования — определить частоту и выявить факторы риска развития диастолической функции левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом.

Материал и методы. Включено по 26 пациентов (возраст — 18–65 лет) с БДПК и с ОА коленных суставов, сопоставимых по возрасту и полу, без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Оценивались традиционные ФР ССЗ, проводилась эхокардиография.

Результаты. Частота ДД у пациентов с БДПК и ОА была довольно высокой и почти не различалась в обеих группах. ДД выявлена у 19 пациентов, в том числе у 11 (42%) — при БДПК и у 8 (31%) — при ОА ($p=0,39$). Выявлялась ДД ЛЖ 1-го типа у 10 (39%) пациентов с БДПК и у 8 (31%) — с ОА ($p=0,11$); ДД ПЖ 1-го типа — у 8 (31%) и 7 (27%) пациентов соответственно ($p=0,17$). ДД ЛЖ и ДД ПЖ 1-го типа выявлены у 7 (27%) пациентов как с БДПК, так и с ОА. ДД 2-го и 3-го типов в обеих группах выявлена не была. Не было выявлено различий в обеих группах по ФР ССЗ, кроме уровня С-реактивного белка (СРБ), который был выше при БДПК ($p=0,03$).

В группе БДПК средние значения отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (Е/Е') ЛЖ ($p=0,02$), время замедления раннего диастолического наполнения (ДТ) ЛЖ ($p=0,03$), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ ($p=0,04$) были статистически значимо выше, чем при ОА. Напротив, у пациентов с ОА конечный диастолический объем ЛЖ ($p=0,004$) и ДТ ПЖ ($p=0,02$) были выше.

При БДПК выявлены прямые корреляционные связи между показателями ДД и следующими факторами: пиковой скоростью раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ и сывороточным уровнем паратгормона (ПТГ) ($r=0,7$; $p<0,005$); толщиной задней стенки ЛЖ и сывороточным уровнем ПТГ ($r=0,6$; $p<0,005$); скоростью движения фиброзного кольца в раннюю диастолу (Е') ЛЖ и сывороточным уровнем ПТГ ($r=0,7$; $p<0,005$). Обратная корреляция была выявлена между толщиной межжелудочковой перегородки и сывороточной концентрацией ПТГ ($r=-0,5$; $p<0,005$), сывороточным уровнем ПТГ с ИММ ЛЖ ($r=-0,5$; $p<0,005$), содержанием витамина D и ДТ ПЖ ($r=-0,6$; $p<0,005$). У пациентов с ОА положительные корреляционные связи отмечались между уровнем витамина D и Е/Е' ЛЖ ($r=0,6$; $p<0,005$). Площадь правого желудочка в диастолу обратно коррелировала с концентрацией СРБ ($r=-0,6$; $p<0,005$) и сывороточным уровнем мочевой кислоты (МК) ($r=-0,7$; $p<0,005$).

Вывод. Выявлена высокая распространенность ДД ЛЖ и ПЖ у пациентов с БДПК и ОА. Наличие ДД при БДПК ассоциировалось с более низким уровнем витамина D, а при ОА — с более высоким уровнем МК и более низким уровнем ПТГ.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, остеоартрит, паратгормон, витамин D, мочевая кислота

Для цитирования: Елисеев МС, Желябина ОВ, Кириллова ИГ, Корсакова ЮО, Черёмушкина ЕВ.

Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):112–119.

DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT AND RIGHT VENTRICLES IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AND OSTEOARTHRITIS

Maxim S. Eliseev, Olga V. Zhelyabina, Irina G. Kirillova, Yulia O. Korsakova, Elena V. Cheremushkina

The frequency and risk factors for the development of diastolic function in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) and osteoarthritis (OA) have not been studied.

The aim — to determine the frequency and to identify risk factors (RF) for the development of diastolic dysfunction (DD) of the left (LV) and right (RV) ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis.

Material and methods. 26 patients (18–65 years) each were included with CPPD and with knee OA, matched in age and gender, without cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus, rheumatic diseases. Traditional risk factors of CVD were assessed, echocardiography was performed.

Results. The frequency of DD in patients with CPPD and OA was quite high and almost did not differ in both groups: it was detected in 19 patients, of which 11 (42%) with CPPD and 8 (31%) with OA ($p=0,39$). Type 1 LV DD was detected in 10 (39%) patients with CPPD and in 8 (31%) with OA ($p=0,11$); type 1 RV DD — in 8 (31%) patients with CPPD and in 7 (27%) patients with OA ($p=0,17$); type 1 LV DD and RV DD — in 7 (27%) patients with both CPPD and with OA. DD types 2 and 3 were not detected in both groups. There were no differences in both groups in CV risk factors, except for the level of C-reactive protein (CRP) — it was higher in CPPD ($p=0,03$).

In the CPPD group, mean values of LV E/E' ($p=0,02$), LV DT ($p=0,03$), LV MI ($p=0,04$) were significantly higher than in patients with OA. On the contrary, in patients with OA, the following indicators: EDV ($p=0,004$), TVC ($p=0,02$) were higher.

There were direct correlations between diastolic function indices and the following factors in CPPD: LVL, PWLV and PTH level ($r=0.7$; $p<0.005$), LV E' and PTH level ($r=0.7$; $p<0.005$); inverse correlations – the level of PTH and IS ($r=-0.5$; $p<0.005$), LV MI ($r=-0.5$; $p<0.005$), the level of vitamin D and VD DT ($r=-0.6$; $p<0.005$). Direct correlations in OA: the level of CRP and PVAdiast ($r=0.6$; $p<0.005$), and the level of sUA ($r=0.7$; $p<0.005$), the level of vitamin D and E/E' LV ($r=0.6$; $p<0.005$).

Conclusion. A high prevalence of LV and RV DD was found in patients with CPPD and OA. The presence of DD in CPPD was associated with lower vitamin D levels, and in OA with a higher level of sUA and a lower level of PTH.

Key words: diastolic dysfunction, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, osteoarthritis, parathyroid hormone, vitamin D, uric acid

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Kirillova IG, Korsakova YuO, Cheremushkina EV. Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):112–119 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-112-119

Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), достигающая 7% среди взрослого населения России [1], обуславливает пристальное внимание к данному синдрому. Частота выявления клинически диагностируемой ХСН у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – одним из самых распространенных микрокристаллических артритов – также весьма высока и составляет почти 12% [2]. При этом сердечная недостаточность является одной из основных причин смерти у лиц как с остеоартритом (ОА) [3], так и с БДПК [4], при которой формирование в организме кристаллов пирофосфата нередко сочетается с ОА и может быть одним из патогенетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ОА.

В настоящее время имеются данные о частом выявлении симптомов ХСН при нормальной или близкой к нормальной (более 50%) фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), позволившие сформулировать представления о сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией (СНсСФВ) ЛЖ. Так, по результатам исследования ЭПОХА-ХСН, более 60% пациентов с ХСН имеют сохранную ФВ [5]. СНсСФВ, таким образом, является распространенным клиническим синдромом, частота которого увеличивается с возрастом [6], что актуализирует изучение данной патологии у пожилых пациентов, к которым относятся большинство больных БДПК и ОА. СНсСФВ характеризуется нарушением диастолической функции: наблюдается увеличение жесткости и уменьшение расслабления ЛЖ во время диастолы, что приводит к повышению давления и/или нарушению наполнения в нем [7]. Диастолическая дисфункция (ДД) желудочков, которая может длительное время протекать бессимптомно, считается начальной стадией ХСН и определяется нарушением релаксации, увеличением жесткости вязкоупругой камеры или комбинацией этих двух факторов [8]. Данный факт предполагает целесообразность выявления и ДД, и факторов, с ней связанных, как можно раньше, что будет способствовать своевременному проведению мероприятий, замедляющих прогрессирование ХСН.

Известно, что во многом причиной патогенетических изменений в хряще как при БДПК [9], так и при ОА является вялотекущее хроническое системное воспаление [10]. Предполагается, что именно хроническое воспаление может связывать эти заболевания с дисфункцией миокарда, активируя симпатическую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы [11]. Таким образом, ДД является важным предиктором ХСН. Однако на сегодняшний день нет данных ни о частоте ДД, ни о влиянии на ее развитие различных факторов у пациентов с БДПК и ОА.

Цель исследования – определить частоту и выявить факторы риска (ФР) развития диастолической дисфунк-

ции левого и правого (ПЖ) желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом.

Материалы и методы

В одномоментное исследование, выполненное методом случай-контроль, было включено 26 пациентов с БДПК и 26 пациентов с ОА, сопоставимых по возрасту и полу, находившихся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2019 г. по май 2021 г.

Критерии включения: больные в возрасте от 18 до 65 лет; наличие БДПК для основной группы и ОА коленных суставов для группы сравнения; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст старше 65 лет; наличие системного заболевания соединительной ткани, других микрокристаллических артритов или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита; наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), онкопатологии (в т. ч. в случае ремиссии менее 5 лет), сахарного диабета; расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; высокий или очень высокий риск ССЗ, расчёт которого проводился по шкале SCORE.

Всем пациентам с БДПК была выполнена диагностическая пункция коленных суставов с последующим исследованием синовиальной жидкости в поляризационном микроскопе. Диагноз БДПК соответствовал критериям McCarty; обязательным компонентом было выявление кристаллов пирофосфата кальция в аспирированной из коленного сустава синовиальной жидкости при помощи поляризационной микроскопии [12]. Диагноз ОА коленных суставов устанавливался в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [13, 14]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Всем пациентам проводилась оценка антропометрических параметров, определялся уровень артериального давления (АД). Исследовались липидный спектр крови, сывороточная концентрация глюкозы, креатинина, мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ; норма – до 5 мг/л), витамина D (уровень <20 нг/мл расценивался как дефицит; <30 нг/мл – как гиповитаминоз), остеопротегерина (ОПГ), паратгормона (ПТГ), магния, фосфора, общего кальция (Ca⁺⁺). Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Оценивались традиционные ФР ССЗ. Всем пациентам

выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ [15, 16]. Исследования выполняли в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid 7 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ проводили по биплановскому методу дисков (модифицированный метод Simpson); расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ – по формуле R. Devereux [17]. Индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывали как отношение ММ ЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) принимали увеличение ИММ ЛЖ $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин [17].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности с выделением трех видов наполнения ЛЖ по данным определения трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А – поздний трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I – при $E/A < 1$; II – при $E/A = 1-2$, III – при $E/A > 2$ [18]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального и транстрикуспидального кровотока и нормальной диастолической функции проводили тканевую доплерографию.

Продольную функцию миокарда оценивали из 4-камерной позиции в импульсно-волновом режиме по движению боковой части фиброзного кольца митрального клапана (МК) для ЛЖ и по движению переднелатеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК) для ПЖ. Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A')

движения миокарда, отношение E'/A' . Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E'/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца МК и ТК по данным тканевой доплерографии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го; 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь двух признаков оценивалась с использованием корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Общая классификация корреляционных связей: корреляция расценивалась как сильная или тесная при коэффициенте корреляции $r > 0,70$; как средняя – при $0,69 \geq r \geq 0,50$; как умеренная – при $0,49 \geq r \geq 0,30$; как слабая – при $0,29 \geq r \geq 0,20$; как очень слабая – при $r < 0,19$.

Анализ корреляционных связей проводился между исследуемыми показателями ЭхоКГ, ФРС ССЗ и лабораторными параметрами сыворотки крови. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Включенные в исследование пациенты с БДПК ($n=26$) и ОА коленных суставов ($n=26$) статистически значимо не различались ни по одному из сравниваемых показателей, включая ФРС ССЗ, за исключением сывороточного уровня СРБ, который был в 2 раза выше в группе БДПК ($p=0,03$) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	БДПК ($n=26$)	ОА ($n=26$)	p
Возраст (годы), $M \pm SD$	55,5 $\pm$ 5,7	54,2 $\pm$ 8,4	0,33
Возраст >55 лет, n (%)	16 (62)	15 (58)	0,77
Пол: мужчины/женщины, n (%)	6 (23)/20(77)	7(27)/19(73)	0,29
Курение, n (%)	4 (15)	5 (19)	0,78
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (46)	10 (38)	0,32
Абдоминальное ожирение, n (%)	12 (46)	11 (42)	0,78
Наследственность по ССЗ, n (%)	6 (23)	8 (31)	0,58
ХС (ммоль/л), $M \pm SD$	5,3 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 1,5	0,50
ХС >5 ммоль/л, n (%)	17 (65)	12 (46)	0,16
Мочевая кислота (мкмоль/л), $M \pm SD$	293,4 $\pm$ 78,1	264,7 $\pm$ 70,6	0,42
Мочевая кислота >360 мкмоль/л, n (%)	4 (15)	2 (7,7)	0,38
Магний (ммоль/л), $M \pm SD$	0,85 $\pm$ 0,006	0,87 $\pm$ 0,005	1
Магний $<0,7$ ммоль/л, n (%)	4 (15)	1 (3,8)	–
Фосфор (ммоль/л), $M \pm SD$	1,2 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,2	0,91
Фосфор $<0,87$ ммоль/л, n (%)	2 (7,7)	0	–
Са ⁺⁺ (ммоль/л), $M \pm SD$	2,5 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1	0,24
Са ⁺⁺ $<2,25$ ммоль/л, n (%)	5 (19)	10 (38)	0,13
Са ⁺⁺ $>2,5$ ммоль/л, n (%)	7 (27)	6 (23)	0,75
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]	0,03
СРБ >2 мг/л, n (%)	9 (41)	6 (27)	0,36
Витамин D (нг/мл), $M \pm SD$	35,3 $\pm$ 10,1	32,9 $\pm$ 10,5	0,16
Витамин D <30 нг/мл, n (%)	8 (31)	11 (42)	0,67
Паратгормон (пг/мл), $M \pm SD$	34,7 $\pm$ 12,7	37,2 $\pm$ 16,9	0,09
Паратгормон >65 пг/мл, n (%)	3 (11,5)	0	–
Остеопротегерин (нмоль/л), $M \pm SD$	3,4 $\pm$ 1,2	3,6 $\pm$ 1,3	0,84

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция; ОА – остеоартрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС – холестерин; Са⁺⁺ – кальций общий; СРБ – С-реактивный белок

Таблица 2. Отношение шансов развития ДД для отдельных факторов риска у пациентов с БДПК и ОА, *n* (%)

Параметры	БДПК (<i>n</i> =26)	ОШ (95% ДИ); <i>p</i>	ОА (<i>n</i> =26)	ОШ (95% ДИ); <i>p</i>
Возраст >55 лет	16 (62)	0,333 (0,012–9,395) <i>p</i> =0,9	15 (58)	1,389 (0,216–8,916) <i>p</i> =0,87
Пол: мужчины/женщины	6 (23)/20(77)	0,667 (0,107–4,170) <i>p</i> =1	7(27)/19(73)	1,154 (0,172–7,744) <i>p</i> =0,95
Курение	4 (15)	0,275 (0,026–2,891) <i>p</i> =0,56	5 (19)	0,371 (0,036–3,838) <i>p</i> =0,63
Артериальная гипертензия	12 (46)	5,33 (0,968–29,393) <i>p</i> =0,11	10 (38)	3,333 (0,588–18,891) <i>p</i> =0,22
Абдоминальное ожирение	12 (46)	2,5 (0,224–2,940) <i>p</i> =0,61	11 (42)	0,875 (0,068–11,313) <i>p</i> =1
Наследственность по ССЗ	6 (23)	0,611 (0,090–4,137) <i>p</i> =0,17	8 (31)	1,571 (0,293–8,422) <i>p</i> =0,68
ХС >5 ммоль/л	17 (65)	3,938 (0,627–24,731) <i>p</i> =0,22	12 (46)	3,500 (0,921–61,047) <i>p</i> =0,27
Мочевая кислота >360 мкмоль/л	4 (15)	1,500 (0,164–13,749) <i>p</i> =0,68	2 (7,7)	1,750 (0,084–36,287) <i>p</i> =0,77
Магний <0,7 ммоль/л	4 (15)	1,000 (0,108–9,229)	1 (3,8)	0,429 (0,013–5,081)
Фосфор <0,87 ммоль/л	2 (7,7)	1,112 (0,034–2,807) <i>p</i> =0,27	0	–
Са++ <2,25 ммоль/л	5 (19)	0,275 (0,026–2,891) <i>p</i> =0,36	10 (38)	1,750 (0,275–5,152) <i>p</i> =0,67
Са++ >2,5 ммоль/л	7 (27)	3,231 (0,340–2,210) <i>p</i> =0,78	6 (23)	0,467 (0,013–16,886) <i>p</i> =0,92
СРБ >2 мг/л	9 (41)	0,179 (0,006–5,678) <i>p</i> =0,4	6 (27)	2,667 (0,391–8,166)
Витамин D <30 нг/мл	8 (31)	2,444 (0,405–14,748) <i>p</i> =0,23	11 (42)	0,571 (0,090–3,641) <i>p</i> =0,66
Паратгормон >65 пг/мл	3 (11,5)	0,460 (0,017–12,451) <i>p</i> =0,92	0	–

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ОА – остеоартрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС – холестерин; Са++ – кальций общий; СРБ – С-реактивный белок

В группах БДПК и ОА было выявлено соответствен-
но 14 (54%) и 10 (38%) пациентов с низким, 12 (46%)
и 16 (62%) – с умеренным риском по шкале SCORE
(*p* = 0,27). Частота ДД у пациентов с БДПК и ОА почти
не различалась и была довольно высокой в обеих группах:
всего ДД выявлена у 19 пациентов, в том числе у 11 (42%)
с БДПК и у 8 (31%) с ОА (*p*=0,39). При этом ДД ЛЖ 1-го типа
определялась у 10 (39%) пациентов с БДПК и у 8 (31%) –
с ОА (*p*=0,11); ДД ПЖ 1-го типа – у 8 (31%) пациентов
с БДПК и у 7 (27%) – с ОА (*p*=0,17); ДД ЛЖ и ДД ПЖ

1-го типа – у 7 (27%) пациентов в каждой группе. ДД 2-го
и 3-го типов не была выявлена.

У пациентов каждой из групп было рассчитано от-
ношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал
(95% ДИ) ДД для отдельных ФР (табл. 2), при этом ни один
из рассматриваемых параметров статистически значимого
влияния на риск развития ДД не оказывал.

Эхокардиографические показатели, характеризую-
ющие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ у пациентов
с БДПК и ОА, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у пациентов с БДПК и ОА

Показатели	БДПК	ОА	<i>p</i>
АО (мм), М±SD	32,2±3,2	31,6±2,6	0,53
ЛП (мм), М±SD	36±3,9	36,3±5,6	0,88
Е ЛЖ (м/с), М±SD	0,7±0,2	0,7±0,2	0,17
Е/Е' ЛЖ, М±SD	6,1±1,1	5,8±1,16	0,02
А ЛЖ (м/с), М±SD	0,7±0,16	0,7±0,14	0,36
Е/А ЛЖ, М±SD	1,1±0,3	1,13±0,3	0,55
Е' ЛЖ (м/с), Ме [25-й; 75-й перцентиль]	0,11 [0,1; 0,13]	0,12 [0,3; 0,15]	0,9
ММ ЛЖ (г), М±SD	152,8±38,2	151,0±50,7	0,57
ИММ ЛЖ (г/м²), М±SD	80,5±17,9	78,2±19,9	0,04

Показатели	БДПК	ОА	p
ДТ ЛЖ (мс), M±SD	231,6±39,9	218,8±41,4	0,03
IVRT ЛЖ (мс), M±SD	80,8±21,6	89,1±28,9	0,06
ДТ ПЖ (мс), M±SD	263,9±45,4	273,8±60,2	0,02
ПлПЖ _{диаст.} (см ²), M±SD	18,3±3,8	20,7±6,1	0,11
ПлПП (см ²), M±SD	16,5±3,4	17,3±3,2	0,34
Е ПЖ (м/с), M±SD	0,5±0,1	0,4±0,1	0,17
А ПЖ (м/с), M±SD	0,4±0,1	0,4±0,1	0,36
Е/А ПЖ, Ме [25-й; 75-й перцентиль]	1,3 [1,2; 1,4]	1,3 [1,1; 1,5]	0,12
Е' ПЖ (м/с), Ме [25-й; 75-й перцентиль]	0,13 [0,11; 0,14]	0,13 [0,12; 0,14]	0,7
Е/Е' ПЖ, M±SD	4,7±0,7	4,8±1,2	0,16
ТЗС ЛЖ (мм), M±SD	8,5±1,3	8,3±1,4	0,81
КДО (см ³), M±SD	93,8±18,8	100,9±37,8	0,004
ТМЖП (мм), M±SD	9,3±1,5	9,2±1,6	0,77
ИКСО (мл/м ²), M±SD	30,5±5,9	34,1±6,6	0,72

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция; ОА – остеоартрит; АО – размер аорты; ЛП – размер левого предсердия; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; ЛЖ – левый желудочек; Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана); А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс массы миокарда; ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюмической релаксации (isovolumic relaxation time); ПЖ – правый желудочек; ПлПЖ_{диаст.} – площадь правого желудочка в диастолу; ПлПП – площадь правого предсердия; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ИКСО – индекс конечного систолического объема

В группе БДПК средние значения Е/Е' ЛЖ, IVRT (время изоволюмической релаксации, isovolumic relaxation time) ЛЖ, ДТ ЛЖ, ИММ ЛЖ были статистически значимо выше, чем у пациентов с ОА. Напротив, у пациентов с ОА был выше конечный диастолический объем ЛЖ и ДТ ПЖ.

Шансы развития ДД у пациентов с БДПК были в 1,7 раза ниже по сравнению с группой ОА, но различия не достигали статистической значимости (ОШ=0,606; 95% ДИ: 0,194–1,894; $p=0,57$).

Анализ параметров, отражающих корреляционные связи диастолической функции с разными факторами риска ДД, показал, что у пациентов с БДПК прямо коррелируют Е ЛЖ и сывороточный уровень ПТГ ($r=0,7$; $p<0,005$); ТЗС ЛЖ и сывороточный уровень ПТГ ($r=0,6$; $p<0,005$); Е' ЛЖ и сывороточный уровень ПТГ ($r=0,7$; $p<0,005$). Обратно коррелируют ТМЖП и сывороточный уровень ПТГ ($r=-0,5$; $p<0,005$); сывороточный уровень ПТГ и ИММ ЛЖ ($r=-0,5$; $p<0,005$); уровень витамина D и ДТ ПЖ ($r=-0,6$; $p<0,005$). У пациентов с ОА положительные корреляционные связи отмечались между уровнем витамина D и Е/Е' ЛЖ ($r=0,6$; $p<0,005$). Обратно коррелировали площадь правого желудочка в диастолу (ПлПЖ_{диаст.}) и СРБ ($r=-0,6$; $p<0,005$); ПлПЖ_{диаст.} и сывороточный уровень МК ($r=-0,7$; $p<0,005$).

Обсуждение

Настоящее пилотное исследование – первое, где оценивались распространенность и ФР ДД у пациентов с БДПК и ОА. Выбор в качестве инструмента для выявления ДД двумерных данных сонографии с импульсно-волновой и тканевой доплерографией был обусловлен возможностью выявить нарушения диастолической функции [18].

В рамках данного фрагмента работы нами было проведено обследование пациентов с БДПК и ОА для выявления сонографических признаков ДД. Было выявлено примерно по 30% пациентов, имеющих нарушение функции диастолы ЛЖ и/или ПЖ в обеих группах, что было нами расценено как высокая частота этих изменений, учитывая, что возраст пациентов соответствовал среднему возрасту, а серьезных сопутствующих ССЗ не отмечалось.

Тем не менее, в исследуемой когорте, то есть у лиц без ССЗ и без высокого риска их развития, и при БДПК, и при ОА отдельные ФР ССЗ (например, уровень холестерина, ХС >5 ммоль/л, ожирение) выявлялись довольно часто. Так, артериальная гипертензия (АГ) была выявлена в 46% случаев при БДПК и в 38% при ОА; ожирение – более чем в 40%, а гиперхолестеринемия – в 35% в обеих группах. Традиционные ФР ССЗ и ХСН, такие как уровень АД и липидов, индекс массы тела, коррелировали с показателями ЭхоКГ, отражающими диастолическую функцию как при БДПК, так и при ОА, что соответствовало данным литературы по наличию аналогичных корреляций в популяции [19–21].

В этой связи также следует отметить, что ранее полученные нами в рамках когортного исследования данные демонстрировали наличие высокого или очень высокого риска ССЗ более чем у половины пациентов с БДПК (55%) [22]. Можно предположить, таким образом, что ДД может являться одним из предикторов развития у этих больных ССЗ. Это предположение относится и к пациентам с ОА, которые, как известно, также имеют превышающий популяционные показатели риск ССЗ и сердечно-сосудистой смертности [23].

Одной из рассматриваемых гипотез была оценка связи ДД и хронического воспаления. Так, БДПК, особенно фенотипы заболевания, проявляющиеся острыми приступами артрита и хроническим артритом, ассоциируются

с иммунным воспалительным процессом, характеризующимся последовательной активацией кристаллами пирофосфата кальция Toll-like рецепторов, NALP3-инфлам-масы, каспазы-1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина 1β [24], предопределяя возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что также может влиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза [25, 26]. Что касается ОА, то до недавнего времени это заболевание считалось исключительно невоспалительным, но последние исследования опровергают эту гипотезу. По данным мета-анализа S. Mathieu и соавт. [27], при ОА наблюдались значительно повышенные маркеры субклинического атеросклероза, показано, что пациенты с ОА, по-видимому, имеют более высокий риск ССЗ по сравнению со здоровым контролем и тот же риск ССЗ, что и пациенты с ревматоидным артритом.

По нашим данным, уровень СРБ умеренно обратно коррелировал с показателями ДД только у пациентов с ОА, хотя средний уровень СРБ у них был в 2 раза ниже, чем при БДПК. По аналогии с другими ревматическими заболеваниями можно предположить, что одно из возможных объяснений может быть связано с тем, что даже минимально выраженного системного воспаления достаточно для повышения риска ССЗ [28].

Неоднозначные данные мы получили по значимости витамина D. Так, его уровень отрицательно коррелировал с показателями диастолической функции у пациентов с БДПК (с ДТ ПЖ; $r=-0,6$; $p<0,005$) и положительно — у пациентов с ОА (с Е/ЕЛЖ; $r=0,6$; $p<0,005$). Дефицит витамина D широко распространен и связан с ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, гипертрофию ЛЖ и систолическую сердечную недостаточность [29–32]. Первое крупное перекрестное исследование, в котором изучалась связь между исходным уровнем витамина D и данными ЭхоКГ, не показало статистически значимой связи между содержанием витамина D и диастолическими характеристиками ЛЖ [33]. К сожалению, мы можем только предположить причинно-следственную связь выявленных в настоящей работе ассоциаций, так как полученные данные могут зависеть от того, что в нашу когорту вошли пациенты с АГ, которая может влиять на массу и диастолическую функцию ЛЖ.

У пациентов с БДПК отмечалась статистически значимая умеренная и сильная корреляция уровня ПТГ с несколькими параметрами диастолической функции, включая Е ЛЖ ($r=0,7$; $p<0,005$), ТЗС ЛЖ ($r=0,6$; $p<0,005$), Е' ЛЖ ($r=0,7$; $p<0,005$), ТМЖП ($r=-0,5$; $p<0,005$), ИММ ЛЖ ($r=-0,5$; $p<0,005$). Интересно, что при этом содержание ПТГ в обеих группах существенно не различалось и не превышало нормальные значения. Можно ли использовать

ПТГ в качестве биомаркера ДД? Подобным вопросом уже интересовались другие исследователи. S. Gandhi и соавт. [34] предположили, что повышенный уровень ПТГ является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН независимо от уровня кальция и фосфатов в сыворотке крови, дефицита витамина D и почечной недостаточности. Они выявили несколько ограничений использования ПТГ в качестве биомаркера ХСН, однако планируют провести дальнейшие проспективные исследования для выявления его роли в развитии ДД.

Уровень остеопротегерина в обеих группах не имел статистически значимых корреляционных связей с показателями диастолической функции. Данных по этому маркеру для пациентов с БДПК и ОА нам найти не удалось. Однако он может коррелировать с ДД при ХБП [35].

Концентрация МК имеет сильную корреляционную связь с показателями диастолической функции только у пациентов с ОА, при этом средний уровень МК не превышал 300 мкмоль/л в обеих группах. Показано, что у лиц с АГ без ХСН гиперурикемия независимо связана с наличием ДД у пациентов обоего пола и коррелирует с ее тяжестью у женщин [36].

Таким образом, в настоящем исследовании выявлена высокая распространенность ДД ЛЖ и ПЖ у пациентов с БДПК и ОА. Наличие ДД при БДПК ассоциировалось с более низким уровнем витамина D, а при ОА — с более высоким уровнем МК и более низким содержанием ПТГ.

У пациентов с БДПК исследований по влиянию различных факторов, кроме традиционных, на риск развития ССЗ до настоящего времени не проводилось. Выявление различных маркеров для ранней диагностики нарушения диастолической функции крайне актуально. Выявление высокой частоты ДД предполагает проведение дальнейших исследований для оценки влияния различных факторов на развитие ССЗ.

Работа выполнена в рамках научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (№ 2020-397-007).

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. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.)]. doi: 15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ, Герасимова ЕВ, Ильиных ЕВ, Попкова ТВ, и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами

и ревматоидным артритом с помощью шкал АТР III и Reynolds Risk Score. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):512-519. [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV, Gerasimova EV, Ilyinykh EV, Popkova TV, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the ATR III and Reynolds Risk Score. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):512-519 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-512-519

3. Turkiewicz A, Kiadaliri AA, Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(6):848-854. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.793
4. Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Желябина ОВ, Чикина МН, Капитонова АА, Новикова АА, и др. Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Современная ревматология*. 2021;15(6):76-83. [Eliseev MS, Cheremushkina EV, Zhelyabina OV, Chikina MN, Kapitonova AA, Novikova AA, et al. Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(6):76-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83
5. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Бадин ЮВ, Галявич АС, и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал сердечная недостаточность*. 2006;7(3):112-115. [Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Badin YuV, Galyavich AS, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: Data of the EPOCH-CHF. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7(3):112-115 (In Russ.)].
6. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):507-515. doi: 10.1038/nrcardio.2014.83
7. Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1037-1053. doi: 10.1007/s00424-014-1480-8
8. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:318-325.
9. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med*. 2004;55:373-394.
10. Tausche AK, Reuss-Borst M. Kristallarthritiden [Crystal arthropathies]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(15):1055-1060. doi: 10.1055/a-0857-0916
11. Mobasheri A, Matta C, Zákány R, Musumeci G. Chondrosenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas*. 2015;80(3):237-244. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.003
12. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
13. 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
14. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа;2011. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology: Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media;2011 (In Russ.)].
15. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483-489. doi: 10.1136/ard.2009.113100
16. Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):625-627. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.058
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-618. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613
19. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
20. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brenner SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904. doi: 10.1001/jama.290.7.898
21. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-2959. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005
22. Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, et al. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(Suppl 2):46-51. doi: 10.1177/2047487320961980
23. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):545-552. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):545-552 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-545-552
24. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-946. doi: 10.1177/2047487315610663
25. 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
26. Beck C, Morbach H, Richl P, Stenzel M, Girschick HJ. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int*. 2009;29(3):229-238. doi: 10.1007/s00296-008-0710-9
27. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: A meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013
28. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: Common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(4):405-414. doi: 10.1111/eci.12413
29. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1949-1956. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.050
30. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-829. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604
31. Gupta GK, Agrawal T, DeCore MG, Mohiuddin SM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(1):82-90. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.04.006
32. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
33. Pandit A, Mookadam F, Boddu S, Aryal Pandit A, Tandar A, Chaliki H, et al. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart*. 2014;1(1):e000011. doi: 10.1136/openhrt-2013-000011

34. Gandhi S, Myers RB. Can parathyroid hormone be used as a biomarker for heart failure? *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):465-473. doi: 10.1007/s10741-012-9336-9
35. Romejko K, Rymarz A, Szamotulska K, Bartoszewicz Z, Niemczyk S. Serum osteoprotegerin is an independent marker of left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle and the presence of pericardial fluid in chronic kidney disease patients. *Nutrients.* 2022;14(14):2893. doi: 10.3390/nu14142893
36. Georgiopoulos G, Tsioufis C, Kalos T, Magkas N, Roussos D, Chrysoshoou C, et al. Serum uric acid is independently associated with diastolic dysfunction in apparently healthy subjects with essential hypertension. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(1): 99-106. doi: 10.2174/1570161116666171226124959

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

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

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

Корсакова Ю.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

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

Варианты импинджмент-синдрома области плечевого сустава

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

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

Контакты: Нестеренко Вадим Андреевич,
swimguy91@mail.ru
Contacts:
Vadim Nesterenko,
swimguy91@mail.ru

Поступила 12.10.2022
Принята 12.01.2023

В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев, С.В. Архипов, М.А. Макаров, С.А. Макаров, Е.И. Бялик, В.И. Стадник, А.Д. Бимбаева, В.Е. Бялик, В.А. Зеленов, А.А. Роскидайло, Е.А. Нарышкин, А.Э. Храмов

Боль в области плечевого сустава — одна из наиболее частых причин обращений за медицинской помощью, связанных с патологией скелетно-мышечной системы. Самым частым заболеванием этой области, вызывающим хроническую боль, является импинджмент-синдром (ИС) мышц-ротаторов плеча. В отечественной литературе достаточно подробно описаны хирургические и консервативные подходы при поражении плечевого сустава, но имеются лишь единичные публикации по видам ИС. Данный обзор посвящен описанию всех встречающихся видов компрессии сухожилий мышц вращательной манжеты плечевого сустава в рамках ИС.

Ключевые слова: импинджмент-синдром, боль в плече, вращательная манжета плеча, синдром сдавливания ротаторов плеча

Для цитирования: Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Архипов СВ, Макаров МА, Макаров СА, Бялик ЕИ, Стадник ВИ, Бимбаева АД, Бялик ВЕ, Зеленов ВА, Роскидайло АА, Нарышкин ЕА, Храмов АЭ. Варианты импинджмент-синдрома области плечевого сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):120–128.

VARIANTS OF IMPINGEMENT SYNDROME OF THE SHOULDER JOINT

Vadim A. Nesterenko, Andrey E. Karateev, Sergey V. Makarov, Sergey V. Arkhipov, Maxim A. Makarov, Sergey A. Makarov, Evgeny I. Bialik, Veronika I. Stadnik, Albina D. Bimbaeva, Valeriy E. Bialik, Vasily A. Zelenov, Anastasia A. Roskidailo, Evgeniy A. Naryshkin, Alexander E. Khranov

Pain in the shoulder joint is one of the most common reasons for seeking medical help associated with the pathology of the musculoskeletal system. The most common disease in this area that causes chronic pain is impingement syndrome (IS) of the rotator muscles of the shoulder. The domestic literature describes in sufficient detail surgical and conservative approaches for lesions of the shoulder joint, but there are only a few publications on the types of IS. This review is devoted to the description of all occurring types of compression of the tendons of the muscles of the rotator cuff of the shoulder joint within the framework of IS.

Key words: impingement syndrome, shoulder pain, rotator cuff, shoulder rotator compression syndrome

For citation: Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov SV, Arkhipov SV, Makarov MA, Makarov SA, Bialik EI, Stadnik VI, Bimbaeva AD, Bialik VE, Zelenov VA, Roskidailo AA, Naryshkin EA, Khranov AE. Variants of impingement syndrome of the shoulder joint. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):120–128 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-120-128

Хроническая боль в области плечевого сустава (ПС) является одной из серьезных и актуальных проблем современной ортопедии [1]. При этом в большинстве случаев (70–90%) она связана с поражением сухожилий мышц вращательной манжеты плеча (ВМП) в рамках импинджмент-синдрома (ИС) [2–4]. В зарубежной и отечественной литературе представлено большое число публикаций, посвященных клинической характеристике, классификации и подходам к лечению повреждений сухожилий ВМП. В то же время имеются лишь единичные работы, представляющие классификацию и клинические варианты собственно ИС [5, 6].

Следует отметить, что представления о природе поражения околосуставных тканей области ПС существенно изменились. Британский хирург S. Duplay в 1872 г. предложил для описания этой патологии термин «плечелопаточный периартрит». Однако сегодня этот диагноз представляется весьма расплывчатым, поскольку не указывает на вовлечение конкретной структуры ПС [7]. Позднее С. Neer [8] ввел в практику термин

«subacromial impingement syndrome» (субакромиальный ИС), который более четко определяет причину появления боли в области ПС. Основная гипотеза развития ИС предполагает патофизиологический механизм, при котором различные структуры ПС вступают в механический конфликт. Так, С. Neer описал вариант субакромиального ИС, который возникает при сдавливании сухожилия надостной мышцы между большим бугорком плечевой кости, передней поверхностью акромиона и акромиально-ключовидной связкой, в результате чего возникает повреждение сухожилия с последующим развитием воспаления и дегенеративных процессов [8–9].

С внедрением инструментальных методов диагностики, в частности с появлением магнитно-резонансной томографии (МРТ) и функционального ультразвукового исследования (УЗИ), ученые получили возможность точной визуализации повреждения того или иного отдела скелетно-мышечной системы. Эти методы позволили выделить несколько видов ИС области ПС с вовлечением различных костных, мышечных и связочных структур.

Таблица 1. Характеристика видов импинджмент-синдрома плечевого сустава

Вид импинджмент-синдрома	Стадии	Причина	Механизм
Первичный субакромиальный (внешний/внесуставной)	1. Отек и кровоизлияние 2. Утолщение сухожилия 3. Дегенеративные разрывы	Врожденные особенности (3-й и 4-й типы акромиального отростка лопатки, его недоразвитие, увеличенные размеры клювовидного отростка лопатки, аномалии развития лопатки/плечевой кости с сужениями зон, подверженных компрессии)	Сдавление сухожилия надостной мышцы между большим бугорком плечевой кости, акромионом и акромиально-клювовидной связкой
Вторичный субакромиальный (внешний/внесуставной)	1. Отек и кровоизлияние 2. Утолщение сухожилия 3. Дегенеративные разрывы	Травматизация, воспалительные изменения, нестабильность/микронестабильность, остеоартрит акромиально-ключичного сустава, мышечный дисбаланс лопаточно-грудного сустава	Сдавление сухожилия надостной мышцы между большим бугорком плечевой кости акромионом и акромиально-клювовидной связкой
Первичный субклововидный (внешний/внесуставной)	Позадиклововидный Подклововидный Не описаны	Врожденные аномалии строения клововидного отростка	Сдавление подлопаточной мышцы между малым бугорком плечевой кости и клововидным отростком лопатки
Вторичный субклововидный (внешний/внесуставной)	(ретро-) позади клововидный (инфра-) подклововидный Не описаны	Спортивные травмы, микронестабильность плечевого сустава	Сдавление подлопаточной мышцы между малым бугорком плечевой кости и клововидным отростком лопатки
Передне-верхний (внутренний/внутрисуставной)	Не описаны	Спортивные травмы (преимущественно спортсмены-метатели), микронестабильность	Нижняя поверхность (медиальная) удерживателя сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча и само сухожилие травмируются передним верхним краем гленоида
Задне-верхний (внутренний/внутрисуставной)	1. Пациенты отмечают «жесткость», тугоподвижность при наружной ротации 2. Появляется боль в заднем отделе плечевого сустава	Спортивные травмы (преимущественно спортсмены-метатели), микронестабильность	Сдавление задней порции сухожилия надостной мышцы и передней порции сухожилия подостной мышцы между головкой плечевой кости и задне-верхним краем гленоида; также ущемляются прилегающие капсула и синовиальная сумка

Эти варианты ИС требуют дифференцированного терапевтического и хирургического подхода (табл. 1) [10–12].

По мнению С.В. Архипова и соавт. [13], целесообразно выделять первичный и вторичный ИС. Первичный развивается за счет врожденных особенностей строения ПС, таких как недоразвитие (дисплазия) ПС, лопатки, плечевой кости, аномальные формы клововидного отростка и акромиона. Все это может приводить к сужению тех зон, которые изначально подвержены риску компрессии. Вторичный ИС развивается на фоне травматизации, воспалительных изменений, нестабильности ПС, при мышечном дисбалансе в лопаточно-грудном суставе, связан со спортом, тяжелой физической работой или профессиональной деятельностью [14, 15].

Субакромиальный импинджмент-синдром (внешний, внесуставной)

Данный тип ИС характеризуется сдавлением сухожилия надостной мышцы между большим бугорком плечевой кости, акромионом и акромиально-клововидной связкой (рис. 1). Он может быть как первичным, так и вторичным. В норме размер субакромиального пространства в среднем составляет 10 мм (7–14 мм) у мужчин и 9,5 мм (7–12 мм) у женщин; при ИС это расстояние может быть значительно меньше.

Первичное сдавление связано с врожденными особенностями ПС. Так, выделяют четыре формы акромиона:

I – прямой; II – изогнутый; III – крючковидный; IV – куполообразный. При этом именно третий и четвертый типы способствуют развитию ИС. Вторичное сдавление связано с травмой ПС, тяжелой физической нагрузкой, профессиональной деятельностью [10, 14–17].

С. Neer [8, 9] выделил три стадии развития ИС. На первой, непосредственно после сдавления сухожилия, возникают повреждение его структуры, отек и микрокровоизлияния. Пациенты испытывают боль в области ПС при движениях, в покое и ночью. Из-за интенсивной локальной болезненности пациенты не могут лежать и спать на пораженной стороне. На этой стадии ограничение подвижности происходит в основном за счет выраженных болевых ощущений. Продолжительность этого периода составляет от 7 до 14 дней.

На второй стадии развивается фиброз, в результате которого происходит утолщение сухожилия и снижается его прочность, при этом могут возникать микроразрывы. На этой стадии интенсивность боли ночью и в покое постепенно уменьшается, боль приобретает «ноющий» и «тянущий» характер. При движении боль может быть достаточно интенсивной, она появляется при отведении плеча от 45–60° до 120°. Такое состояние длится в среднем от 1 до 3 мес.

На третьей стадии появляются дегенеративные изменения в области энтезисов, вовлекающие субхондральную кость большого бугорка плечевой кости и нижней поверхности акромиона. Могут возникать частичные или полные разрывы сухожилий ВМП, образуется остеофит

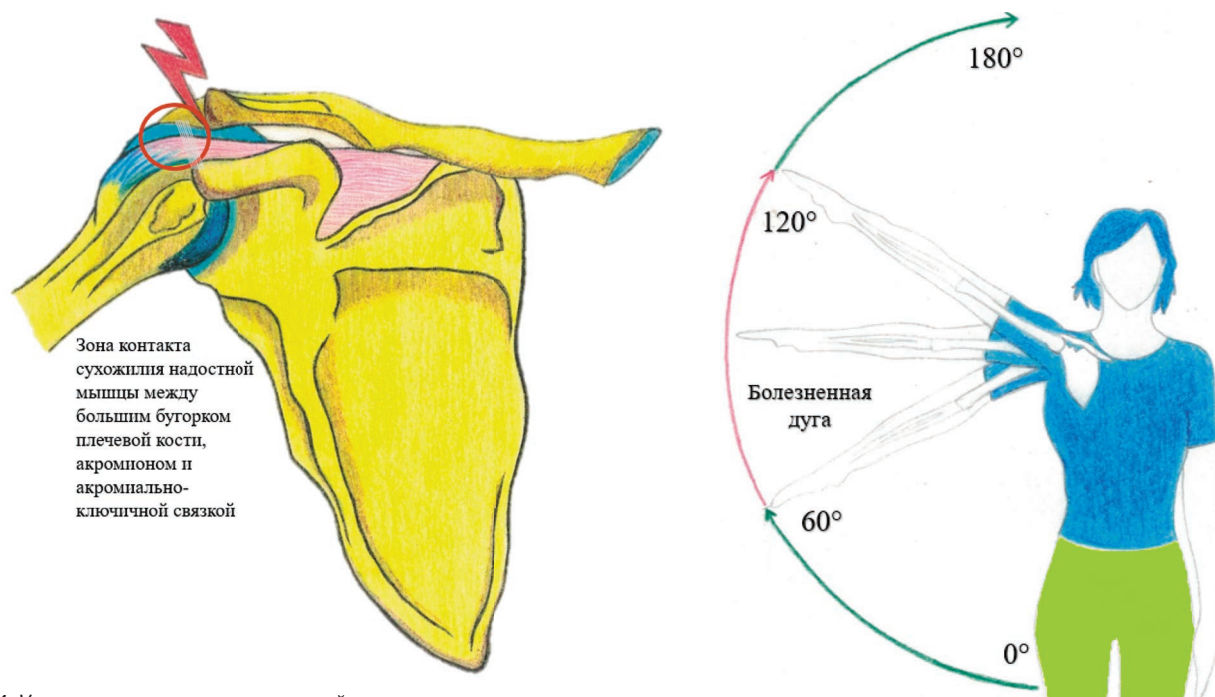


Рис. 1. Ущемление сухожилия надостной мышцы в момент отведения плеча

на внутренней поверхности акромиально-ключичного сустава (АКС), который способствует дополнительной травматизации сухожилия.

Основные жалобы связаны с существенным ограничением движений в ПС. Боль в покое возникает редко, исчезают ночные боли или их интенсивность значительно снижается, а в некоторых случаях стихают и боли при движениях. В результате длительно текущего процесса может появляться гипотрофия дельтовидной мышцы. Такой процесс может длиться до 3 мес. и более [18].

Диагностика данного синдрома осуществляется с помощью тщательного сбора анамнеза и ортопедических тестов, приведенных в таблицах 2 и 3 [13, 19–21], а также по данным МРТ и функционального УЗИ. МРТ на первой стадии ИС (по классификации С. Neer) определяет отек сухожилия надостной мышцы, который можно отчетливо визуализировать в режиме T2 с подавлением жира; также отмечается незначительное сужение субакромиального пространства. На второй стадии при МРТ выявляется отечное, утолщенное сухожилие надостной мышцы, а также значительное сужение субакромиального пространства, которое можно достоверно измерить. На третьей стадии при МРТ хорошо визуализируются дегенеративные изменения сухожилия надостной мышцы в виде нарушения его целостности; можно также увидеть кисты в области большого бугорка плечевой кости, остеофит по нижней поверхности АКС и в области акромиально-ключичной связки.

Метод функционального УЗИ также имеет большое значение для постановки диагноза. Он позволяет оценить наличие компрессии сухожилия надостной мышцы между бугорком плечевой кости и акромионом при отведении плеча. Изменения, которые выявляются при МРТ и УЗИ, позволяют дифференцировать различные типы ИС, что имеет принципиальное значение для выбора локальной терапии и хирургической тактики.

Как правило, при этой патологии проводится консервативное лечение. В современной практике широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), инъекции глюкокортикоидов (ГК), препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК), обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Принципиальное значение для успешного восстановления функции имеет активная реабилитация в специализированных реабилитационных центрах [1, 4, 6, 7].

Пациенты с полными или неполнослойными разрывами сухожилия надостной мышцы, грубыми костными изменениями нуждаются в хирургической помощи. В подобных случаях выполняется субакромиальная декомпрессия с резекцией остеофита (при его наличии), шов сухожилия надостной мышцы, также может быть использована баллонная пластика. При сочетании массивных разрывов ВМП (возникающих при длительном течении ИС) с остеоартритом (ОА) применяется реверсивное эндопротезирование ПС [13].

Таблица 2. Ортопедические тесты для диагностики импинджмент-синдрома

Субакромиальный ИС	Субключвовидный ИС	Передне-верхний ИС	Задне-верхний ИС
Тест Нира	Болезненное сгибание	Модифицированный тест Нира	Тест на предчувствие боли
Тест Хокинса – Кеннеди	Тест Хокинса – Кеннеди	Модифицированный тест Хокинса – Кеннеди	Дефицит внутренней ротации в плечевом суставе.
Болезненная дуга	–	–	Тест пустой банки (тест Джобе)
Тест пустой банки (тест Джобе)	–	–	Тест Хокинса – Кеннеди

Примечание: ИС – импинджмент-синдром

Таблица 3. Описание тестов

Название теста	Описание теста
Тест Нира	Врач фиксирует лопатку пациента одной рукой, а другой толкает руку пациента вперед и вверх до вертикального положения или до появления боли. Тест считается положительным при возникновении боли.
Болезненное сгибание	Самая выраженная боль в передней части плечевого сустава возникает в диапазоне 120–130° переднего сгибания с внутренней ротацией и приведением руки.
Модифицированный тест Нира	Выполняется как традиционный тест только со сгибанием под 90° в локтевом суставе, ладонь обращена вниз.
Тест на предчувствие боли	В положении лежа на кушетке руку пациента отводят на 90°, врач производит сгибание в локтевом суставе на 90° и выполняет наружную ротацию. Если при этом движении пациент отмечает предчувствие боли, тест считается положительным.
Тест Хокинса – Кеннеди	Врач поднимает руку вперед до горизонтального уровня, предплечье согнуто на 90° и направлено вверх. Затем врач ротирует руку внутрь. Появление боли указывает на повреждение/тендинит сухожилий мышц вращательной манжеты.
Модифицированный тест Хокинса – Кеннеди	Представляет собой переднее сгибание руки до 110° и максимальную внутреннюю ротацию. Появление боли указывает на положительный результат теста.
Дефицит внутренней ротации в плечевом суставе	Руку пациента, лежащего на кушетке, отводят на 90°, производят сгибание в локтевом суставе на 90° и выполняют внутреннюю ротацию. Тугоподвижность и ограничение внутренней ротации указывают на положительный результат.
Болезненная дуга	Выполняется отведение руки в плечевом суставе. Боль, появляющаяся при отведении между 70° и 120°, является симптомом повреждения сухожилия надостной мышцы, которое подвергается компрессии между большим бугорком плечевой кости и акромионом. Болезненность, возникающая при отведении руки от 120° до 180°, является симптомом поражения акромиально-ключичного сустава.
Тест пустой банки (тест Джобе)	При разогнутом предплечье рука пациента устанавливается в положении отведения до 90°, горизонтального сгибания до 30° и внутренней ротации. Врач просит удерживать руку в этом положении и надавливает сверху на проксимальный отдел плеча. Если этот тест вызывает боль и пациент не может самостоятельно удерживать отведенную на 90° руку против силы тяжести, тест считается положительным.

Субклововидный импинджмент-синдром (внешний, внесуставной)

Этот синдром был впервые описан еще J. Goldthwait в 1909 г. [22]. Аналогично субакромиальному, субклововидный ИС можно разделять на первичный, возникающий за счет врожденных анатомических особенностей, и вторичный, возникающий на фоне травм, перегрузок ПС, профессиональной деятельности. Субклововидный ИС характеризуется сдавлением сухожилия подлопаточной мышцы между малым бугорком плечевой кости и клововидным отростком лопатки (рис. 2). В норме расстояние между этими структурами составляет около 6 мм. В результате первичного или вторичного сужения субклововидного пространства, при длительном течении возникает недостаточность подлопаточной мышцы, которая проявляется болью за счет воспаления, механического трения и повышения тонуса мышцы. С течением времени возникает абразивный износ бурсального слоя сухожилия подлопаточной мышцы около нижней поверхности клововидного отростка, что может приводить к ее разрывам [23]. S. Burkhart и соавт. в 2003 г. [24] описали альтернативный механизм, получивший название «эффект отжимного валика», при котором чрезмерное растяжение сухожилия из-за давления клововидного отростка приводит к нарушению его эластичности, что повышает риск повреждения, воспаления и фиброза волокон.

Субклововидный ИС можно разделить на две подкатегории. Первая напрямую затрагивает позадиклововидное пространство и встречается чаще всего. При второй отмечается вовлечение подклововидной области и достаточно часто затрагивается объединенное сухожилие (короткая головка двуглавой мышцы плеча и клововидно-плечевая мышца) и/или добавочная клововидно-плечевая мышца [25, 26]. Второй подтип важно дифференцировать с первым, так как сдавление возникает ниже (от переднего до передненижнего края подлопаточной мышцы), и для его выявления требуется спе-

циальное исследование — функциональное УЗИ. Субклововидный ИС чаще развивается у спортсменов и у людей, занимающихся тяжелой физической работой [21]. Стадийность процесса не описана, но если следовать патогенетической концепции С. Neer, возможно аналогичное разделение на три стадии, учитывая генез заболевания.

Клинические проявления субклововидного ИС характеризуются болью в переднем отделе ПС, в области клововидного отростка, усиливающейся при сгибании, приведении и внутренней ротации плеча [27]. При таких

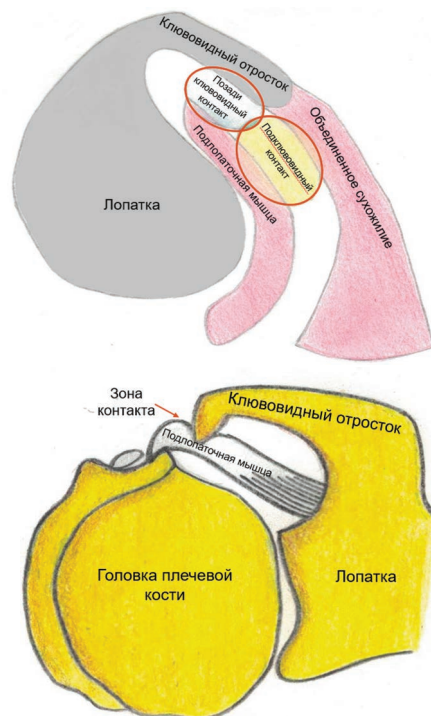


Рис. 2. Схема субклововидного импинджмент-синдрома

движениях сужается субклововидный интервал, как описывалось ранее; в результате сухожилие подлопаточной мышцы подвергается компрессии. Некоторые авторы сообщают об иррадиации боли в предплечье, вызванной раздражением смежных структур области клювовидного отростка лопатки [28, 29]. Во время осмотра максимальная боль в этой зоне возникает при переднем сгибании в сочетании с внутренней ротацией руки до 120–130°. При клиническом осмотре отмечается положительный тест Хокинса — Кеннеди, как и у пациентов с субакромиальным ИС. Для подтверждения диагноза выполняются МРТ с оценкой изменения тканей области клювовидного отростка и измерение субклововидного интервала. Дополнительная информация может быть получена при функциональном УЗИ, которое позволяет обнаружить возможную компрессию сухожилия подлопаточной мышцы и провести дифференциальную диагностику между подтипами ИС [21].

При этой форме ИС на МРТ отчетливо видны изменения сухожилия подлопаточной мышцы. Исследование в режиме T2 позволяет оценить воспалительные изменения в области малого бугорка плечевой кости, на протяжении всего сухожилия, в ретро- и подклововидной зонах. Хорошо собранный анамнез, клинические данные и инструментальные методы диагностики позволяют дифференцировать рассматриваемый вариант ИС с другими его видами и назначить соответствующее лечение [21].

В первую очередь важна консервативная терапия, направленная на купирование воспаления и боли. Для этого широко используют НПВП. В случае недостаточного эффекта назначают ГК длительного действия, такие как бетаметазон. Препарат вводится в субклововидную сумку под ультразвуковой навигацией.

При неэффективности НПВП и локальных инъекций ГК в последние годы широко используют препараты ГлК (предназначенные для введения в околосухозильную область), а также ОТП. Физиотерапия и лечебная физкультура являются неотъемлемыми компонентами комплексного лечения и должны быть рекомендованы уже в начале терапии. В случае отсутствия эффекта выполняют артроскопическое вмешательство с проведением субклововидной декомпрессии с резекцией субклововидной сумки, а также задней поверхности клювовидного отростка в области контакта с сухожилием подлопаточной мышцы как в под-, так и в ретроклововидной зоне. В случае полного разрыва сухожилия выполняется его шов [4, 13].

Передне-верхний импинджмент-синдром (внутренний, внутрисуставной)

Эта категория ИС достаточно мало представлена в литературе по сравнению с остальными. В отличие от субакромиального и субклововидного, этот вид ИС развивается только вследствие травм, приводящих к повреждению сухожилий ВМП. Очень часто у клиницистов возникают затруднения при проведении диагностики данного состояния из-за близости передне-верхних структур ПС к клювовидному отростку и нечеткой клинической картины, напоминающей симптоматику подклововидного ИС [30]. Эту патологию впервые описали С. Gerber и А. Sebesta в 2000 г. [31] на основании 16 артроскопий ПС, проведенных у спортсменов. Авторы отметили, что зона механического контакта у пациентов находилась между сухожилием длинной головки двуглавой мышцы плеча (ДГ ДМП),

областью ее медиального удерживателя (верхняя часть подлопаточной мышцы) и передне-верхним краем суставной губы гленоида (рис. 3). В этой зоне возникает сдавление всех перечисленных структур, что приводит к повреждению, воспалению и нарушению функции.

Следует отметить, что, по данным серии исследований, достаточно часто отмечаются случаи бессимптомного течения передне-верхнего ИС, который развивается на фоне микронеустойчивости ПС в результате застарелых травм. У таких пациентов боли могут возникать только при многократно повторяющихся сгибательно-приводящих, ротационных движениях в ПС при физической нагрузке. Как правило, клинически выраженный передне-верхний ИС связан с профессиональной спортивной деятельностью [32–35].

Р. Habermeyer и соавт. [32] проанализировали результат 89 артроскопий ПС у пациентов с диагнозом передне-верхнего ИС. У них были обнаружены разрывы медиального удерживателя ДГ ДМП. 75% из этих больных имели отношение к тяжелой физической работе или спорту, остальные затруднялись вспомнить, что могло предшествовать появлению боли в области ПС. По мнению авторов, повреждение медиального удерживателя сухожилия ДГ ДМП являлось триггером развития передне-верхнего

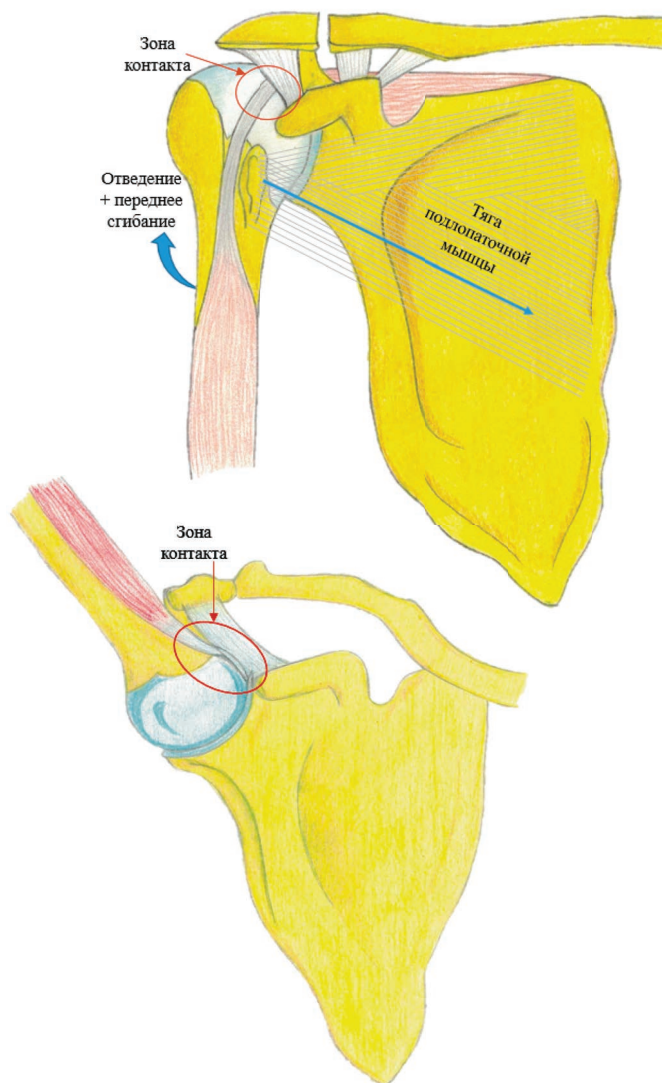


Рис. 3. Область развития передне-верхнего импинджмент-синдрома

ИС. Данная патология может быть следствием острой травмы, нельзя исключить возможность ее развития в результате дегенеративных изменений сухожилия ДГ ДМП.

В ряде исследований также представлены различные механизмы возникновения передне-верхнего ИС; в большинстве случаев он встречался у профессиональных спортсменов. Однако стадии его развития не описаны. Возможно, авторы не считали нужным описывать стадии течения данного ИС, поскольку ведущей причиной его развития является прямое повреждение передне-верхних структур ПС в результате спортивной или бытовой травмы, а классификация повреждения медиального удерживателя сухожилия ДГ ДМП уже разработана Р. Habermeyer и соавт. и J. Bennett [32, 36–38]. Такому варианту ИС подвержены люди, занимающиеся тяжелым физическим трудом и спортсмены (метатели, пловцы, бейсболисты и другие). После полученной травмы все пациенты предъявляют жалобы на боль в передней части ПС, особенно в ночное время. Однако иногда пациенты отрицают какую-либо связь с травмой, при этом болевые ощущения менее выражены и развиваются постепенно, в течение нескольких месяцев [31, 32, 39, 40]. При физикальном осмотре область ПС, как правило, не изменена, не всегда отмечается болезненность при пальпации, а если она присутствует, то в области межбугорковой борозды и малого бугорка плечевой кости.

При исследовании ПС С. Gerber и А. Sebesta использовали модифицированный тест Нира, который заключался в переднем сгибании плеча на 80–90° с внутренней ротацией и форсированным сгибанием примерно до 140°. В случае ощущения боли в передней части ПС тест считался положительным. Остальные тесты не имеют высокой специфичности и чувствительности [31, 40]. Клинически достаточно сложно дифференцировать этот вид ИС с сублювовидным, так как данная область расположена рядом с клювовидным отростком лопатки, и локализация болевого синдрома может быть недостаточно отчетливой. Пальпация при этом также не позволяет четко определить очаг поражения, так как боль в области межбугорковой борозды может быть проявлением воспаления сухожилия ДГ ДМП, не связанного с ИС. Поэтому особое значение в этом случае имеет инструментальная диагностика [40].

Следует отметить, что МРТ позволяет лишь косвенно подтвердить диагноз передне-верхнего ИС, показывая наличие воспалительных, дегенеративных и травматических изменений передне-верхней части ВМП, фиброзно-хрящевой суставной губы гленоида и медиального удерживателя сухожилия ДГ ДМП в межбугорковой борозде. Подтвердить наличие сдавления и сужения при передне-верхнем ИС так же, как нестабильности сухожилия ДГ ДМП и контакт данной структуры с передне-верхней частью гленоида, можно при выполнении функционального УЗИ на аппарате с хорошей разрешающей способностью и при наличии большого опыта исследования данной области у врача ультразвуковой диагностики.

Выбор метода лечения зависит от характера изменений в области ПС по данным МТР, УЗИ и клинического осмотра. В случае отсутствия полного разрыва медиального удерживателя сухожилия ДГ ДМП возможно назначение НПВП и субакромиальное введение ГК. Введение в данную область позволяет избежать негативного воздействия на ткани сухожилий и благодаря системному действию гормональных препаратов обеспечивает лечебный эффект. При разрывах указанных структур выполняется артроскопическая

пластика ПС. Тенodes или тенотомия выполняются при разрыве или выраженных изменениях сухожилия ДГ ДМП. Если оно остается сохранным, и происходит разрыв его медиального удерживателя в межбугорковой борозде, выполняется артроскопическая пластика последнего [4, 13, 32].

Задне-верхний импинджмент-синдром (внутренний, внутрисуставной)

Более 30 лет назад G. Walch и соавт., L.U. Bigliani и соавт., M. Cheli и соавт. [41–43] описали задне-верхний ИС у спортсменов, занимающихся метательными видами спорта. Он отмечал увеличение наружной и дефицит внутренней ротации ПС у профессиональных спортсменов, которые испытывали боль в момент фазы броска. В 1995 г. при артроскопии ПС у спортсменов Р. Davidson и соавт. [44] отмечали сдавление сухожилия подостной мышцы между большим бугорком плечевой кости и задне-верхней частью гленоида при наружной ротации в ПС (рис. 4). С учетом этих данных они ввели в практику термин «внутренний ИС». Сегодня в литературе можно встретить такие синонимы этой патологии, как задне-верхний импинджмент, GIRD-синдром (gleno-humeral internal deficit) и другие. Он характеризуется повторяющимся контактом большого бугорка головки плечевой кости с задне-верхней частью гленоида при отведении руки и наружной ротации, что приводит к компрессии задне-верхней суставной губы гленоида, задней порции сухожилия надостной и передней порции сухожилия подостной мышц [45].

Механизм формирования этой формы ИС связан со спортивными нагрузками, травматизацией ПС и крайне редко встречается у людей, не имеющих отношения к спорту. При отсутствии тяжелой физической нагрузки возможно развитие задне-верхнего ИС, но только при определенных условиях, связанных с хронической нестабильностью

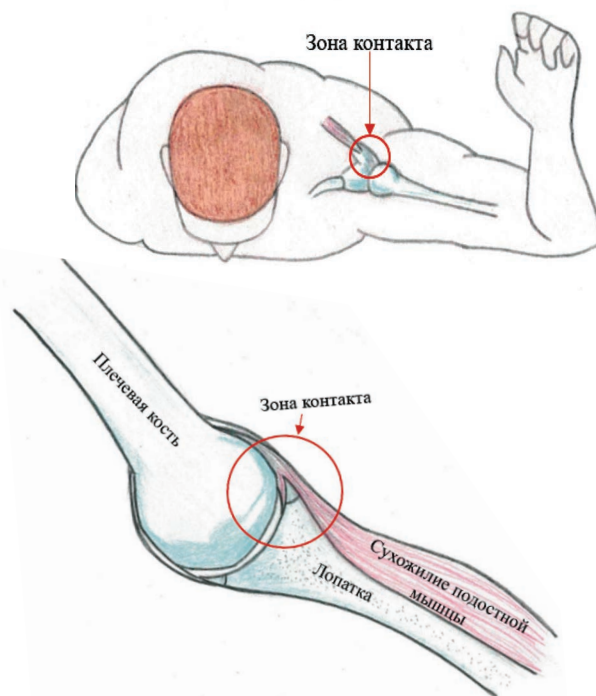


Рис. 4. Фаза броска. Сдавление сухожилия подостной мышцы между большим бугорком плечевой кости и задне-верхней частью фиброзно-хрящевой губы гленоида при отведении и наружной ротации в плечевом суставе

и/или гипермобильностью суставов при многократно повторяющемся отведении и наружной ротации ПС [45].

Согласно данным С.В. Архипова и соавт. [13], клинически можно выделить следующие этапы развития задне-верхнего ИС. Вначале пациенты отмечают «жесткость», тугоподвижность при наружной ротации. Позже, через 3–5 месяцев, появляется боль в заднем отделе ПС в момент выполнения наружной ротации, а также ограничение внутренней ротации ПС. Постановка диагноза не вызывает серьезного затруднения при тщательном сборе анамнеза, клиническом осмотре и проведении МРТ. Характерными особенностями данного вида ИС являются, как уже сказано выше, чрезмерная наружная ротация с болевым синдромом и дефицит внутреннего вращения более 15° от нормы. Клинически у таких пациентов определяется положительный тест на «предчувствие боли» [46–48]. При его выполнении отмечается боль в задней части ПС или так называемое ощущение предчувствия боли в этой области. При осмотре также важно оценивать стабильность ПС. Необходимыми для постановки диагноза методами являются МРТ и функциональное УЗИ ПС.

Наибольшую информативность при выполнении МРТ дает ABER-позиция. Это исследование, сделанное при отведении и наружной ротации. В ABER-позиции отчетливо можно выявить тесный контакт задней порции сухожилия надостной и передней порции сухожилия подостной мышцы с задне-верхним краем гленоида [10, 49]. Однако в таком положении оценка других изменений ПС затруднена, поэтому дополнительно следует выполнить МРТ в стандартном положении руки или более доступное по стоимости функциональное УЗИ.

Ультразвуковая диагностика широко доступна в лечебных учреждениях. Однако при обследовании пациента с задне-верхним ИС могут возникать затруднения выведения зоны контакта подостной мышцы с задним краем суставного отростка лопатки, но в случае хорошей разрешающей способности аппарата и при наличии соответствующего опыта у врача можно точно верифицировать диагноз [49].

Большой интерес представляет использование при ИС препаратов ГлК, обладающих хорошим терапевтическим потенциалом и благоприятным профилем безопасности [50–55]. Следует отметить, что, несмотря на большое число таких препаратов на фармакологическом рынке, лишь единичные из них официально разрешены для введения в околосухозильную область. Одним из них является OST TENDON – 2%-й высокоочищенный раствор, полученный путем бактериальной ферментации, содержащий в своем составе маннитол и, согласно утвержденной инструкции, предназначенный для введения в околосухозильную область [56].

OST TENDON широко используется в клинической практике и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство. Так, М.И. Удовика и соавт. [56] сравнили действие периапартулярного введения ГлК в сочетании с анестетиком и ГлК (OST TENDON) у 210 пациентов с различной патологией околосуставных мягких тканей (ОМТ): наружным и внутренним эпикондилитом плеча, энтезитом области большого вертела бедренной кости, синдромом ВМП, теносиновитом длинной головки бицепса, бурситом «гусиной лапки». У всех больных к концу курса терапии было отмечено значительное уменьшение боли, но при введении ГлК эффект оказался более выраженным и более продолжительным, чем в группе ГлК: боль по визуальной

аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась соответственно с $78,38 \pm 1,35$ и $71,62 \pm 7,35$ мм до $19,5 \pm 7,35$ и $37,06 \pm 7,58$ мм через 12 недель и до $7,36 \pm 1,24$ и $31,32 \pm 7,03$ мм через 24 недели; различия были статистически значимы на всех сроках наблюдения ($p < 0,001$). Стоит отметить, что у пациентов, получивших две периапартулярные инъекции ГлК, не было отмечено нежелательных реакций (НР).

Существуют и другие данные. Так, С. Flores и соавт. [57] изучали эффективность периапартулярного введения ГлК (OST TENDON) при тендините надостной мышцы. В исследовании приняли участие 84 пациента, которых рандомизированно разделили на две группы. В первой использовались инъекции с ГлК и физиотерапия, во второй – только физиотерапия. У пациентов обеих групп за время наблюдения отмечалось значительное уменьшение боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и улучшение по шкале повседневной активности (ШПА; $p < 0,01$). Через 90 дней боль по ЧРШ уменьшилась в среднем на 5,3 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 4,6–6,0) в контрольной группе и на 6,4 (95% ДИ: 5,9–6,9) в группе ГлК; соответствующее снижение по ШПА составило 9,8 (95% ДИ: 7,9–11,6) и 11,0 (95% ДИ: 9,5–12,5) в контроле и группе ГлК соответственно. Авторы отметили, что пациентам, получавшим инъекции ГлК, требовалось меньше сеансов физиотерапии, чем больным в контрольной группе: 22 (95% ДИ: 19–26) и 28 (95% ДИ: 26–31) сеансов соответственно ($p = 0,006$). После введения ГлК отмечалось также более раннее возвращение к занятиям спортом или активному отдыху в сравнении с контрольной группой – через 20 (95% ДИ: 13–27) и 32 (95% ДИ: 26–39) дня соответственно ($p = 0,013$).

Несмотря на многообещающие возможности и эффективность консервативной терапии, остаются пациенты, которым при задне-верхнем ИС требуется хирургическая помощь в виде артроскопической пластики ПС. Она заключается в декомпрессии области сдавления внутрисуставных структур. При выявлении разрывов сухожилий подостной и/или надостной мышц выполняют их ушивание. При любом хирургическом лечении обязательной рекомендацией является реабилитация в специализированных реабилитационных центрах для полноценного восстановления функции ПС и предотвращения возможных рецидивов ИС.

Стоит помнить, что нередко встречается сочетание нескольких различных видов ИС. Это обусловлено чрезмерной подвижностью ПС, заложенной природой [58]. Можно сказать, что этот сустав жертвует своей стабильностью, обеспечивая возможность выполнения любого движения, необходимого в повседневной жизни во всех плоскостях. ИС остается предметом оживленных дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

Работа выполнена при поддержке компании TRB CHEMEDICA INTERNATIONAL SA. 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

1. Шостак НА, Правдюк НГ, Тимофеев ВТ, Абельдяев ДВ. Патология плечевого сустава и мягких тканей: клинические варианты, современные возможности патогенетической терапии. *Клиницист*. 2021;15(1-4):47-54. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Timofeev VT, Abeldyaev DV. Pathology of the shoulder joint and soft tissues: clinical variants, current capabilities of pathogenesis-directed therapy. *The Clinician*. 2021;15(1-4):47-54 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K652
2. Micallef J, Pandya J, Low AK. Management of rotator cuff tears in the elderly population. *Maturitas*. 2019;123:9-14. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.01.0
3. Ramme AJ, Robbins CB, Patel KA, Carpenter JE, Bedi A, Gagnier JJ, Miller BS. Surgical versus nonsurgical management of rotator cuff tears: A matched-pair analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(19):1775-1782. doi: 10.2106/JBJS.18.01473
4. Нестеренко ВА. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):622-634. [Nesterenko VA. Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: Pathogenesis, clinical presentations, current approaches to therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):622-634 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-622-634
5. Чирков НН, Яковлев ВН, Алексеева АВ, Пашенцев ЮА. Дифференцированный подход к хирургическому лечению посттравматических повреждений вращательной манжеты плеча. *Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2021;4(60):36-39. [Chirkov NN, Yakovlev VN, Alekseeva AV, Pashentsev YuA. A differential approach to surgical treatment of post-traumatic injuries of the rotator cuff. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2021;4(60):36-39 (In Russ.)]. doi: 10.21685/2072-3032-2021-4-4
6. Меньшова ДВ, Куклин ИА, Пономаренко Н.С. Лечение пациентов с повреждениями вращательной манжеты плеча (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2020;5(6):216-223. [Menshova DV, Kuklin IA, Ponomarenko NS. Treatment of patients with rotator cuff injuries (review of literature). *Acta biomedica scientifica*. 2020;5(6):216-223 (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.27
7. Хитров НА. Периартрит плечевого сустава. *Лечебное дело*. 2004;4:17-24 [Khitrov NA. Periarthritis of the shoulder joint. *Lechebnoe delo*. 2004;4:17-24 (In Russ.)].
8. Neer CS 2nd. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am*. 1972;54(1):41-50.
9. Neer CS II. Shoulder reconstruction. *Shoulder*. 1990:427-433.
10. Roy EA, Cheyne I, Andrews GT, Forster BB. Beyond the cuff: MR imaging of labroligamentous injuries in the athletic shoulder. *Radiology*. 2016;278(2):316-332. doi: 10.1148/radiol.2015150364
11. Oh JH, Jung B, Kim ES, Kim N, Ha IH. The effect of continuity of care on medical costs in patients with chronic shoulder pain. *Sci Rep*. 2021;11(1):4077. doi: 10.1038/s41598-021-83596-0
12. Zhang L, Xiong L, He S, Liu J, Zhou X, Tang X, et al. Classification and morphological parameters of the coracoid process in Chinese population. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2022;30(1):23094990211069694. doi: 10.1177/23094990211069694
13. Архипов СВ, Доколин СЮ. Спортивное плечо. Вращательная манжета плеча. Учебное издание. М.:Бослен;2021. [Arkhipov SV, Dokolin SYu. Sports shoulder. Rotator cuff. Educational edition. Moscow:Boslen;2021 (In Russ.)].
14. Beirer M, Imhoff AB, Braun S. Impingement-Syndrome der Schulter. *Der Orthopäde*. 2017;46(4):373-386.
15. Cunningham G, Lädermann A. Redefining anterior shoulder impingement: A literature review. *Int Orthop*. 2018;42(2):359-366. doi: 10.1007/s00264-017-3515-1
16. Nyffeler RW, Meyer DC. Acromion and glenoid shape: Why are they important predictive factors for the future of our shoulders? *EFORT Open Rev*. 2017;2(5):141-150. doi: 10.1302/2058-5241.2.160076
17. Garving C, Jakob S, Bauer I, Nadjar R, Brunner UH. Impingement syndrome of the shoulder. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(45):765-776. doi: 10.3238/arztebl.2017.0765
18. Исайкин АИ, Иванова МА. Плечелопаточный периартроз. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):4-10. [Isaikin AI, Ivanova MA. Scapulohumeral periarthritis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-4-10
19. Michener LA, Walsworth MK, Doukas WC, Murphy KP. Reliability and diagnostic accuracy of 5 physical examination tests and combination of tests for subacromial impingement. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(11):1898-1903. doi: 10.1016/j.apmr.2009.05.015
20. Alquaee M, Galvin R, Fahey T. Diagnostic accuracy of clinical tests for subacromial impingement syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(2):229-236. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.035
21. Bolia IK, Collon K, Bogdanov J, Lan R, Petrigliano FA. Management options for shoulder impingement syndrome in athletes: Insights and future directions. *Open Access J Sports Med*. 2021;12:43-53. doi: 10.2147/OAJSM.S281100
22. Goldthwait JE. An anatomic and mechanical study of the shoulder-joint, explaining many of the cases of painful shoulder, many of the recurrent dislocations, and many of the cases of brachial neuralgias or neuritis. *JBJS*. 1909;2(4):579-606.
23. Lo IK, Parten PM, Burkhart SS. Combined subcoracoid and subacromial impingement in association with anterosuperior rotator cuff tears: An arthroscopic approach. *Arthroscopy*. 2003;19(10):1068-1078. doi: 10.1016/j.arthro.2003.10.016
24. Lo IK, Burkhart SS. The etiology and assessment of subscapularis tendon tears: A case for subcoracoid impingement, the roller-wringer effect, and TUFF lesions of the subscapularis. *Arthroscopy*. 2003;19(10):1142-1150. doi: 10.1016/j.arthro.2003.10.024
25. Bauones S, Moraux A. The accessory coracobrachialis muscle: Ultrasound and MR features. *Skeletal Radiol*. 2015;44(9):1273-1278. doi: 10.1007/s00256-015-2153-1
26. Ogawa K, Takahashi M, Yoshida A. Aberrant muscle anterior to the shoulder joint: Its clinical relevance. *J Shoulder Elbow Surg*. 1999;8(1):46-48. doi: 10.1016/s1058-2746(99)90054-x
27. Dines DM, Warren RF, Inglis AE, Pavlov H. The coracoid impingement syndrome. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(2):314-316. doi: 10.1302/0301-620X.72B2.2312576
28. Garofalo R, Conti M, Massazza G, Cesari E, Vinci E, Castagna A. Subcoracoid impingement syndrome: A painful shoulder condition related to different pathologic factors. *Musculoskelet Surg*. 2011;95(Suppl 1):S25-S29. doi: 10.1007/s12306-011-0142-7
29. Drakes S, Thomas S, Kim S, Guerrero L, Lee SW. Ultrasonography of subcoracoid bursal impingement syndrome. *PMR*. 2015;7(3):329-333. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.09.015
30. Buss DD, Freehill MQ, Marra G. Typical and atypical shoulder impingement syndrome: Diagnosis, treatment, and pitfalls. *Instr Course Lect*. 2009;58:447-457.
31. Gerber C, Sebesta A. Impingement of the deep surface of the subscapularis tendon and the reflection pulley on the anterosuperior glenoid rim: A preliminary report. *J Shoulder Elbow Surg*. 2000;9(6):483-490. doi: 10.1067/mse.2000.109322
32. Habermeyer P, Magosch P, Pritsch M, Scheibel MT, Lichtenberg S. Anterosuperior impingement of the shoulder as a result of pulley lesions: A prospective arthroscopic study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2004;13(1):5-12. doi: 10.1016/j.jse.2003.09.013
33. Mazzocca AD, Cohen M, Berkson E, Nicholson G, Carofino BC, Arciero R, et al. The anatomy of the bicipital tuberosity and distal biceps tendon. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16(1):122-127. doi: 10.1016/j.jse.2006.04.012
34. Werner A, Mueller T, Boehm D, Gohlke F. The stabilizing sling for the long head of the biceps tendon in the rotator cuff interval.

- A histologic study. *Am J Sports Med.* 2000;28(1):28-31. doi: 10.1177/03635465000280011701
35. Barile A, Lanni G, Conti L, Mariani S, Calvisi V, Castagna A, et al. Lesions of the biceps pulley as cause of anterosuperior impingement of the shoulder in the athlete: Potentials and limits of MR arthrography compared with arthroscopy. *Radiol Med.* 2013;118(1):112-122. doi: 10.1007/s11547-012-0838-2
 36. Bennett WF. Arthroscopic repair of anterosuperior (supraspinatus/subscapularis) rotator cuff tears: a prospective cohort with 2- to 4-year follow-up. Classification of biceps subluxation/instability. *Arthroscopy.* 2003;19(1):21-33. doi: 10.1053/jars.2003.50023
 37. Budoff JE, Nirschl RP, Ilahi OA, Rodin DM. Internal impingement in the etiology of rotator cuff tendinosis revisited. *Arthroscopy.* 2003;19(8):810-814. doi:10.1016/s0749-8063(03)00732-1
 38. Savoie FH 3rd, Field LD, Atchinson S. Anterior superior instability with rotator cuff tearing: SLAC lesion. *Orthop Clin North Am.* 2001;32(3):457-ix. doi: 10.1016/s0030-5898(05)70214-5
 39. Struhl S. Anterior internal impingement: An arthroscopic observation. *Arthroscopy.* 2002;18(1):2-7. doi: 10.1053/jars.2002.29868
 40. Garofalo R, Karlsson J, Nordenson U, Cesari E, Conti M, Castagna A. Anterior-superior internal impingement of the shoulder: an evidence-based review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(12):1688-1693. doi: 10.1007/s00167-010-1232-z
 41. Walch G, Liotard JP, Boileau P, Noël E. Le conflit glénoïdien postéro-supérieur. Un autre conflit de l'épaule [Postero-superior glenoid impingement. Another shoulder impingement]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1991;77(8):571-574.
 42. Bigliani LU, Codd TP, Connor PM, Levine WN, Littlefield MA, Hershen SJ. Shoulder motion and laxity in the professional baseball player. *Am J Sports Med.* 1997;25(5):609-613. doi: 10.1177/036354659702500504
 43. Chelli M, Grimberg J, Lefebvre Y, Peduzzi L, Hardy A, Sanchez M, et al. Internal impingement of the shoulder: An international survey of 261 orthopaedic surgeons. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(8S):S207-S212. doi: 10.1016/j.otsr.2019.09.007
 44. Davidson PA, Elattrache NS, Jobe CM, Jobe FW. Rotator cuff and posterior-superior glenoid labrum injury associated with increased glenohumeral motion: A new site of impingement. *J Shoulder Elbow Surg.* 1995;4(5):384-390. doi: 10.1016/s1058-2746(95)80023-9
 45. Heyworth BE, Williams RJ 3rd. Internal impingement of the shoulder. *Am J Sports Med.* 2009;37(5):1024-1037. doi: 10.1177/0363546508324966
 46. Myers JB, Laudner KG, Pasquale MR, Bradley JP, Lephart SM. Glenohumeral range of motion deficits and posterior shoulder tightness in throwers with pathologic internal impingement. *Am J Sports Med.* 2006;34(3):385-391. doi: 10.1177/0363546505281804
 47. Bolia IK, Collon K, Bogdanov J, Lan R, Petrigliano FA. Management options for shoulder impingement syndrome in athletes: Insights and future directions. *Open Access J Sports Med.* 2021;12:43-53. doi: 10.2147/OAJSM.S281100
 48. Rose MB, Noonan T. Glenohumeral internal rotation deficit in throwing athletes: Current perspectives. *Open Access J Sports Med.* 2018;9:69-78. doi: 10.2147/OAJSM.S138975
 49. Ashir A, Lombardi A, Jerban S, Ma Y, Du J, Chang EY. Magnetic resonance imaging of the shoulder. *Pol J Radiol.* 2020;85: e420-e439. doi: 10.5114/pjr.2020.98394
 50. Бельский АГ. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периаартрит. Прощание с термином: от приблизительноности — к конкретным нозологическим формам. *Consilium medicum.* 2004;6(2):15-20. [Belenky AG. Pathology of the shoulder joint. Shoulder periarthritis. Farewell to the term: From approximation to specific nosological forms. *Consilium medicum.* 2004; 6(2):15-20 (In Russ.)].
 51. Бунчук НВ, Бурдейный ПА, Насонов ЕЛ. Болезни внесуставных мягких тканей: руководство по внутренним болезням. М.: Медицина; 1997. [Bunchuk NV, Burdeyny PA, Nasonov EL. Diseases of extraarticular soft tissues: A guide to internal diseases. Moscow: Meditsina; 1997 (In Russ.)].
 52. Исаакян КГ, Буковская ЮВ. Эффективность высокотехнологичных лучевых методов в диагностике болевого синдрома области плеча. *Радиология-практика.* 2009;4:34-49. [Isahakyan KG, Bukovskaya YuV. The effectiveness of high-tech radiation methods in the diagnosis of pain in the shoulder region. *Radiology Practice.* 2009;4:34-49 (In Russ.)].
 53. Byun SD, Park DH, Hong YH, Lee ZI. The additive effects of hyaluronidase in subacromial bursa injections administered to patients with peri-articular shoulder disorder. *Ann Rehabil Med.* 2012;36(1):105-111. doi: 10.5535/arm.2012.36.1.105
 54. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, Doria C, Lisai P, Profili S, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: Experimental study of periarthral injections. *Eur J Radiol.* 2008;68(1):170-173. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.11.001
 55. Petrella RJ, Coglianò A, Decaria J, Mohamed N, Lee R. Management of tennis elbow with sodium hyaluronate periarthral injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2010;2:4. doi: 10.1186/1758-2555-2-4
 56. Удовика МИ, Жилев ЕВ, Аношенкова ОН. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околосуставных тканей. *Поликлиника.* 2017;2:98-104. [Udovika MI, Zhilyaev EV, Anoshenkova ON. Efficacy of local injection of sodium hyaluronate in the treatment of diseases periarthral soft tissues. *Poliklinika.* 2017;2:98-104 (In Russ.)].
 57. Flores C, Balias R, Álvarez G, Buil MA, Varela L, Cano C, et al. Efficacy and tolerability of peritendinous hyaluronic acid in patients with supraspinatus tendinopathy: A multicenter, randomized, controlled trial. *Sports Med Open.* 2017;3(1):22. doi: 10.1186/s40798-017-0089-9
 58. Prescher A. Anatomical basics, variations, and degenerative changes of the shoulder joint and shoulder girdle. *Eur J Radiol.* 2000;35(2):88-102. doi: 10.1016/s0720-048x(00)00225-4

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

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

Архипов С.В. <https://orcid.org/0000-0001-7808-4329>

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

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

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

Стадник В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4406-0841>

Бимбаева А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-1497-6218>

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

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

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

Нарышкин Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7622-9678>

Храмов А.Э. <https://orcid.org/0000-0002-2198-1229>

Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики интерстициального заболевания легких, ассоциированного с ревматоидным артритом

Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 36)

Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 36)

Контакты: Ахунова Регина Ринатовна, regina-ahunova@mail.ru

Поступила 28.07.2020
Принята 12.01.2023

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), ассоциированное с ревматоидным артритом (РА), — одно из системных проявлений РА, связанное с высокой смертностью. Согласно последним данным, распространенность ИЗЛ при РА составляет 3–4%. У 26% больных РА с ИЗЛ развивается прогрессирующий фенотип ИЗЛ. На сегодняшний день для диагностики ИЗЛ, в том числе при РА, интенсивно внедряется ультразвуковое исследование (УЗИ) легких. Данный метод является полезным дополнением к компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и доступен для частого применения. Достоинствами УЗИ легких являются высокая информативность, воспроизводимость, простота в использовании, приемлемая скорость выполнения, прогностическая значимость, отсутствие ионизирующего излучения. Выявление В-линий в различных вариантах, неровной, утолщенной, прерывистой плевральной линии и/или отграниченных кортикальных консолидаций в виде гипоехогенных участков небольших размеров при проведении УЗИ легких у больных РА позволяет своевременно заподозрить ИЗЛ и направить пациента на КТВР. Простая технология исследования делает его привлекательным для мониторинга прогрессирования легочного фиброза. Применение УЗИ необходимо, в частности, при наличии прогрессирующего фенотипа ИЗЛ, подтвержденного КТВР, для проведения серийных исследований с целью контроля за динамикой патологических изменений.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование легких, ревматоидный артрит, интерстициальное заболевание легких, компьютерная томография высокого разрешения

Для цитирования: Ахунова РР, Ахунова ГР. Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики интерстициального заболевания легких, ассоциированного с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):129–137.

PULMONARY ULTRASOUND: DIAGNOSTIC POSSIBILITIES FOR INTERSTITIAL LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Regina R. Ahunova, Gulnara R. Ahunova

Interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis (RA-ILD) is one of the systemic manifestations of rheumatoid arthritis (RA) associated with high mortality. According to the latest data, the prevalence of RA-ILD is 3–4%. 26% of patients with RA-ILD develop a progressive interstitial lung disease (ILD) phenotype. To date, for the diagnosis of ILD, including in RA, the ultrasound method of research is being intensively introduced. Ultrasonography of the lungs is a useful adjunct to high-resolution computed tomography (HRCT) and an affordable aid for frequent use. The advantages of lung ultrasound are high information content, reproducibility, ease of use, speed of execution, prognostic value, absence of ionizing radiation. Identification of B-lines in various variants, an uneven, thickened, discontinuous pleural line, and/or delimited cortical consolidations in the form of hypoechoic small areas during ultrasound of the lungs in RA patients can help to promptly suspect ILD and send them to HRCT. The simple and uncomplicated research technology makes it attractive for monitoring the progression of pulmonary fibrosis. The use of ultrasound is necessary, in particular, in the presence of a progressive ILD phenotype, confirmed by HRCT, for conducting serial studies in order to monitor the progression of the disease.

Key words: lung ultrasound, rheumatoid arthritis, interstitial pulmonary injury, high resolution computed tomography

For citation: Ahunova RR, Ahunova GR. Pulmonary ultrasound: Diagnostic possibilities for interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):129–137 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-129-137

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся эрозивно-деструктивным артритом, а также внесуставными проявлениями. Распространенность РА у взрослого населения в разных странах мира колеблется от 0,5 до 2% [1, 2]. В России число больных РА составляет около 286 тысяч, по данным анализа заболеваемости основ-

ными ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2012–2013 гг. [3]. РА приводит к утрате трудоспособности и сокращению продолжительности жизни у 50% пациентов в течение первых 3–5 лет болезни за счет развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, злокачественных новообразований, воспалительных поражений внутренних органов, таких как интерстици-

альное заболевание легких (ИЗЛ), вторичный системный амилоидоз, ревматоидный васкулит и др. [1, 2].

ИЗЛ представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся диффузной паренхиматозной инфильтрацией легких, различным течением и прогнозом [4, 5]. Недавний метаанализ 16 исследований показал, что общая распространенность ИЗЛ колеблется от 6,3 до 76,0 на 100 000 человек в Европе и составляет 74,3 на 100 000 человек в США. В зависимости от основного заболевания прогрессирующий фенотип ИЗЛ развивается у 13–40% пациентов с ИЗЛ. При этом общая распространенность фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом в Европе составляет 2,2–20,0 на 100 000 человек, в США – 28,0 на 100 000 человек. Распространенность отдельных фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом достигает 16,7 на 100 000 человек. Распространенность ИЗЛ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани, составляет 0,5–10,2 на 100 000 человек. Авторами метаанализа сделан вывод о том, что в связи с низкой распространенностью ИЗЛ их можно соотносить с орфанными заболеваниями [5].

ИЗЛ, ассоциированное с РА (РА-ИЗЛ), является серьезным системным проявлением РА, которое связано с высокой смертностью [6–8]. Распространенность ИЗЛ при РА составляет 3–4% [6, 9]. 26% таких больных имеют прогрессирующий фенотип ИЗЛ [10]. ИЗЛ может дебютировать за несколько лет до появления суставного синдрома, одновременно с ним или через несколько лет после постановки диагноза РА [11, 12]. Основными факторами риска развития ИЗЛ при РА являются мужской пол, курение, серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, наличие других внесуставных проявлений РА [12].

Наиболее частыми паттернами РА-ИЗЛ являются обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [13]. Преобладание ОИП отличает ИЗЛ при РА от большинства системных заболеваний соединительной ткани, как правило, характеризующихся преобладанием НСИП [14]. Различия между ОИП и НСИП имеют важное прогностическое значение. ОИП характеризуется прогрессирующим течением, ассоциируется с плохим прогнозом и резистентностью к терапии, тогда как НСИП протекает более благоприятно и лучше отвечает на противовоспалительную терапию [13, 15].

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) в настоящее время является методом выбора для выявления ИЗЛ с диагностической точностью, превышающей 94% [16–18]. Она позволяет обнаружить следующие признаки ОИП [19–21]: ретикулярные изменения, характеризующиеся утолщением внутридольковых перегородок; сотовое легкое, представляющее собой скопление воздушных толстостенных кист диаметром от 3 до 10 мм; расположенные слоями субплеврально тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, которые обусловлены расширением просветов субсегментарных бронхов. Данные изменения локализуются в базальных и субплевральных отделах легкого и могут чередоваться с участками нормальной легочной паренхимы.

Наличие сотового легкого по данным КТВР является предиктором плохого прогноза и значительно влияет на выживаемость пациентов [22]. Необходима точная неинвазивная идентификация ОИП с помощью КТВР.

В рамках коллективного международного взаимодействия Американского торакального общества, Европейского и Японского респираторных обществ, а также Латиноамериканской торакальной ассоциации в 2018 году были приняты диагностические КТВР-критерии ОИП, которые разработаны для диагностики идиопатического легочного фиброза [23]. Они могут быть использованы также для диагностики ОИП у пациентов с РА-ИЗЛ [24].

В рамках этих критериев выделено 3 паттерна: типичная, вероятная, и неопределенная ОИП, а также альтернативный диагноз.

Паттерн типичной ОИП: преобладание изменений в субплевральных и базальных отделах, часто – неравномерное; сотовое легкое; ретикулярные изменения; тракционные бронхоэктазы +/-; отсутствие признаков, предполагающих альтернативный диагноз.

Паттерн вероятной ОИП: преобладание изменений в субплевральных и базальных отделах, часто – неравномерное; сотовое легкое отсутствует; ретикулярные изменения; умеренное матовое стекло +/-; тракционные бронхоэктазы +/-; отсутствие признаков, предполагающих альтернативный диагноз.

Паттерн неопределенной ОИП: фиброзные изменения, не характерные для типичной и вероятной ОИП, не предполагающие альтернативного диагноза, с вариabельным распределением. Это может быть паттерн «ранней ОИП»: субплевральное и базальное распределение; ретикулярные изменения; умеренное «матовое стекло»; либо это могут быть ретикулярные изменения в сочетании с умеренным уплотнением по типу матового стекла, без субплеврального распределения, имеющие вариabельное распределение.

Альтернативный диагноз рассматривается в случае преобладания перибронховаскулярных изменений в верхних и средних отделах легких при свободных субплевральных отделах. Это могут быть участки консолидации, преобладающее уплотнение по типу матового стекла без ретикулярных изменений, мозаичная плотность легочной ткани за счет воздушных ловушек, воздушные множественные мелкие очаги [23].

Второй по частоте интерстициальной пневмонией у пациентов с РА является НСИП, которая характеризуется мономорфной клеточной инфильтрацией межальвеолярных перегородок лимфоцитами и плазмócитами. Данный вариант характеризуется более низким риском прогрессирования, лучшим ответом на терапию и более благоприятным прогнозом [15].

Признаки НСИП [25]: двусторонние уплотнения по типу матового стекла (100%), локализующиеся симметрично в субплевральных (50–70%) и базальных отделах (60–90%); ретикулярная исчерченность, тракционные бронхоэктазы + «матовое стекло» (50%).

В последние годы в зарубежной литературе появляется все больше работ о высокой информативности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике ИЗЛ при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях, в том числе при РА [26–29]. В отечественной литературе имеется сообщение О.Б. Овсянниковой и соавт. [30], в котором была продемонстрирована возможность выявления ИЗЛ с помощью УЗИ у больных с системной склеродермией (ССД). Потенциальными преимуществами УЗИ легких являются доступность, сравнительно низкая стоимость исследования, достаточно высокое качество полученной

информации, возможность мониторингирования изменений, выполнения при наличии противопоказаний или технических сложностей для проведения КТВР, отсутствие воздействия ионизирующего излучения [26–29].

УЗИ легких до недавнего времени считалось невозможным, так как воздушная ткань легкого объективно является непреодолимым препятствием для исследования. Появление первых работ D. Lichtenstein и соавт. послужило толчком для развития УЗИ легких. В серии сравнительных исследований были продемонстрированы высокие чувствительность и специфичность метода в выявлении различных патологических состояний. При этом было показано превосходство УЗИ над рутинными методами исследования, такими как аускультация легких и рентгенография органов грудной клетки [31–33].

Для УЗИ легких могут быть использованы как стационарные, так и портативные ультразвуковые сканеры различного технического уровня. УЗИ легких выполняется конвексным (абдоминальным) датчиком с частотой 2,5–5,0 МГц и линейным датчиком с частотой 7,5–10 МГц. Конвексный датчик является универсальным, поскольку позволяет визуализировать как поверхностные структуры, так и глубокие отделы легкого. Линейный датчик из-за более высокого разрешения позволяет проводить четкую детализацию поверхностных отделов легких при субплевральной локализации процесса [34, 35].

УЗИ легких выполняется в вертикальном положении: пациент стоит или сидит спиной к врачу. Сканируется сначала одна половина грудной клетки, потом другая; сначала задняя поверхность, потом боковая и передняя (датчик перемещается вдоль всего межреберья, начиная сзади

от паравертебральной линии и далее спереди на уровне парастеральной линии); сначала нижние межреберья, потом верхние (снизу вверх); сначала продольное сканирование, потом — поперечное (рис. 1) [36].

На сегодняшний день для проведения УЗИ легких исследователи предлагают различные протоколы [37–39]. Однако необходимо отметить, что вне зависимости от применяемой методики важно обследовать все доли легкого.

У пациентов с ИЗЛ необходимо проводить тщательное сканирование задней поверхности грудной клетки, так как обычно изменения начинаются в области нижних долей [40].

В норме при УЗИ легких визуализируются следующие структуры [41, 42] (рис. 2): эхогенный слой подкожной жировой клетчатки, мышечный слой, гиперэхогенные костные фрагменты ребер, которые из-за плотной костной структуры отражают ультразвуковые волны и создают акустические тени (при продольном сканировании межреберья). При поперечном межреберном сканировании сигналов от ребер и, соответственно, акустических теней видно не будет. Сразу под ребрами видна плевральная линия, которая представляет собой тонкую, ровную гиперэхогенную линию вдоль внутренней поверхности межреберий, подвижную при дыхании, с реверберациями типа повторного эха (А-линия). Плевральная линия возникает при отражении ультразвука от воздуха в субплевральных альвеолах, т. е. является ультразвуковым маркером воздушной поверхности легкого. Необходимо отметить, что плевральная линия является отражением не от париетальной или висцеральной плевры, а от воздуха в субплевральных альвеолах. Париетальная плевра может определяться

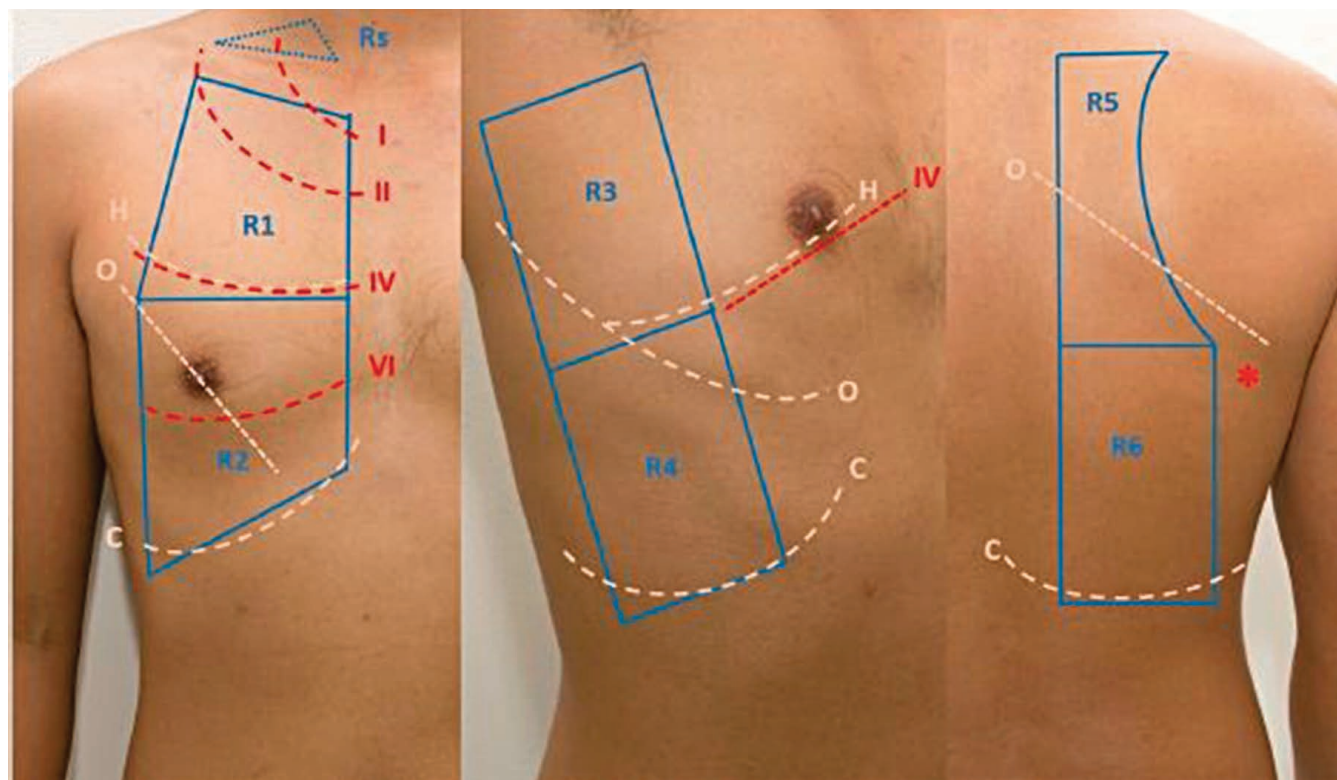
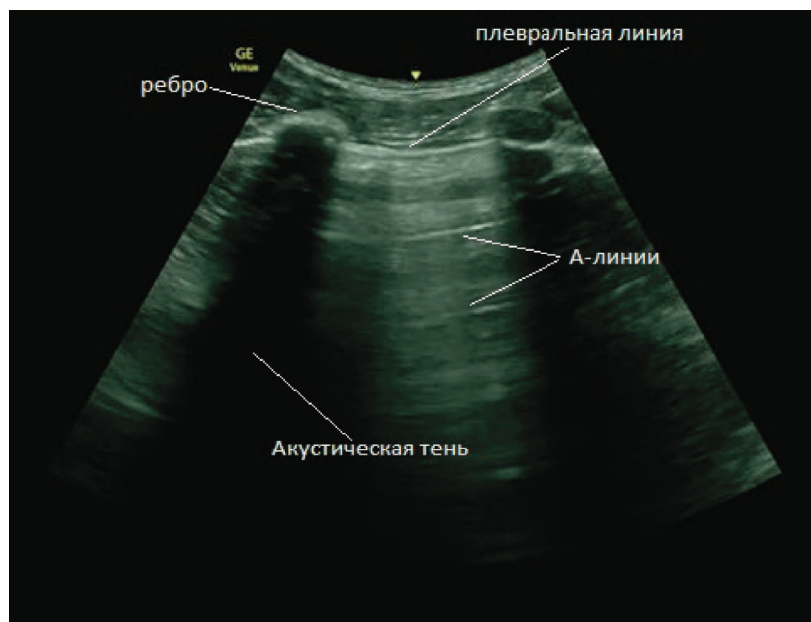
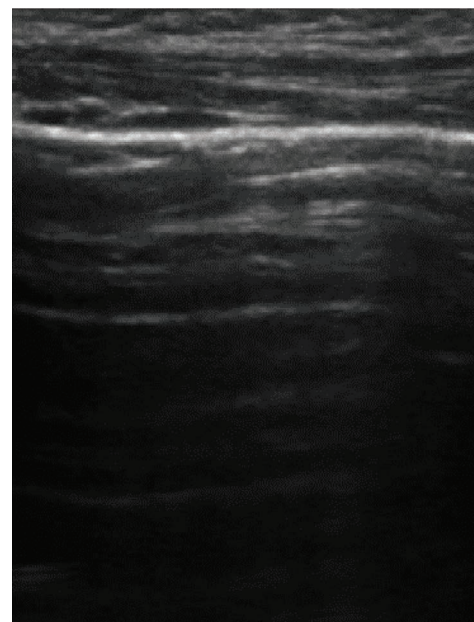


Рис. 1. Области сканирования и техника выполнения исследования: R1 – правая передняя верхняя зона; R2 – правая передняя нижняя зона; R3 – правая надключичная ямка; R4 – правая боковая подмышечная зона, правая боковая нижняя зона; R5 – правая задняя верхняя зона; R6 – правая задняя нижняя зона; * – нижний угол лопатки; H – горизонтальная вырезка; O – косая вырезка; C – реберно-диафрагмальная выемка, нижняя граница легких



а



б

Рис. 2. Нормальная эхокартина грудной клетки при продольном (а) и поперечном (б) межреберном сканировании

при плевральном выпоте в виде тонкой эхогенной линии на внутренней поверхности межреберий. Висцеральная плевра может определяться на поверхности безвоздушного легкого [43]. Позади плевральной линии располагаются параллельные горизонтальные линии на равном расстоянии одна от другой и убывающие по интенсивности с увеличением расстояния от датчика — это артефакты реверберации типа повторного эха, или А-линии. Первая А-линия (самая близкая к плевральной линии) определяется на том же расстоянии от плевральной линии, что и кожа. В физическом смысле А-линии представляют собой реверберации типа повторного эха, которые возникают из-за повторного переотражения ультразвуковой волны между поверхностями датчика и воздушного легкого и являются важным признаком нормального состояния субплевральных отделов легкого и висцеральной плевры [41, 44].

Основным признаком интерстициальных изменений в легком являются В-линии — это реверберации типа хвоста кометы — множественные переотражения ультразвука в очень мелком объекте с высоким коэффициентом отражения на границах (рис. 3). Патоморфологической основой эхокартины В-линий является утолщение периферического и внутридолькового интерстиция из-за отека, воспалительной инфильтрации или фиброза без потери воздушности ацинусов [41, 43].

В-линии отходят непосредственно от плевральной линии в виде вертикально расположенных узких или широких гиперэхогенных полос, которые, постепенно расширяясь при использовании конвексного датчика и не расширяясь при использовании линейного датчика, распространяются до конца изображения без затухания и при дыхании смещаются синхронно с плевральной линией. В физическом смысле они представляют собой реверберации типа хвоста кометы, которые возникают вследствие многократных ревербераций на уровне субплевральных альвеол. В норме допустима визуализация менее трех В-линий в одном межреберье. Три и более

В-линии в одном межреберье являются признаком патологических изменений в интерстициальной ткани легкого. Максимальным выражением интерстициальных изменений в легком является ультразвуковая картина в виде широких сливающихся В-линий (рис. 4) или сплошного высокоэхогенного фона без дифференцировки отдельных В-линий — «белое легкое» (рис. 5) [41, 43, 44].

Следует отметить, что эхокартина В-линий неспецифична. По ней невозможно оценить глубину распространения интерстициальных изменений в легком и судить о причине их возникновения. У взрослых можно выделить 5 основных причин появления интерстициальных

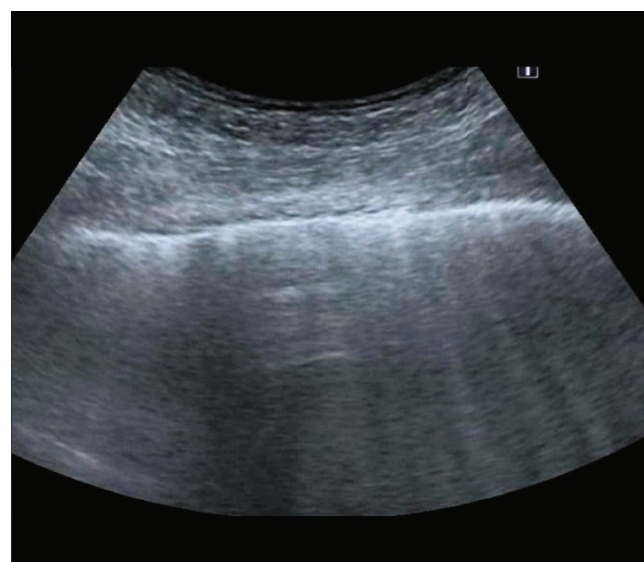


Рис. 3. Умеренные интерстициальные изменения. Плевральная линия сохранена (т. к. потери воздушности нет, изменения локализируются только в интерстиции легкого), но изменена (вместо А-линий видны множественные В-линии); неровная, возможно, прерывистая

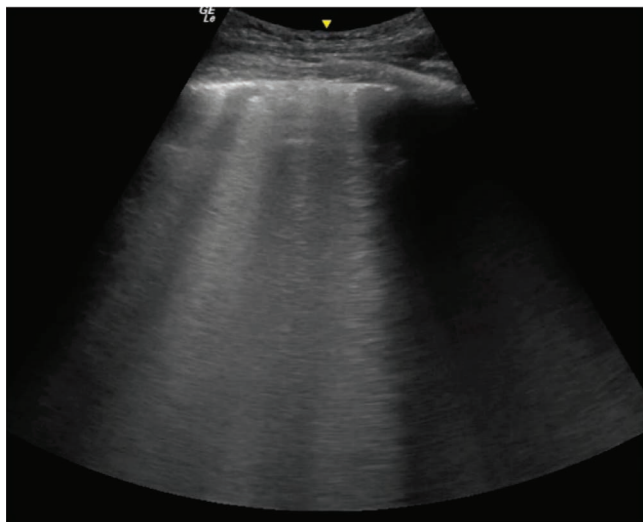


Рис. 4. Выраженные интерстициальные изменения. Плевральная линия сохранена (т. к. потери воздушности нет, изменения только в интерстиции легкого), но изменена; утолщена, неровная, определяются широкие сливающиеся В-линии – «белое легкое»

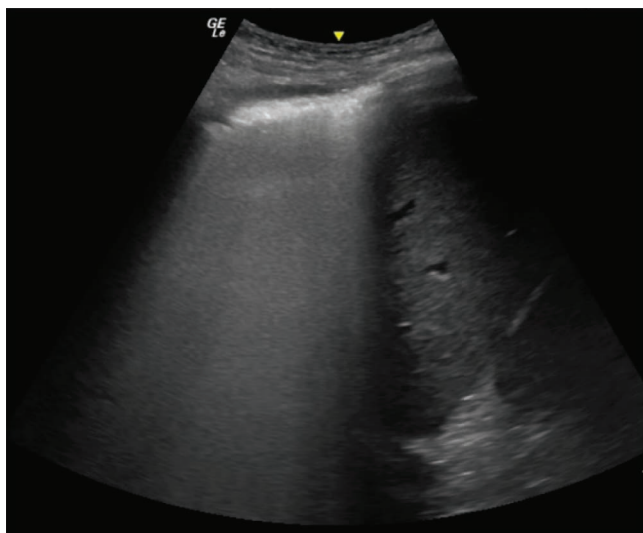


Рис. 5. Выраженные интерстициальные изменения. Плевральная линия сохранена (т. к. потери воздушности нет, изменения только в интерстиции легкого), но изменена; утолщена, неровная, определяется сплошной эхогенный фон за плевральной линией – «белое легкое»

изменений [43, 44]: интерстициальная пневмония, в том числе при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях; кардиогенный интерстициальный отек; острый респираторный дистресс-синдром; интерстициальный фиброз легкого; интерстициальный отек при гиповентиляции легкого. Однако анализ всей эхокартины легких (по всем поверхностям) с оценкой клинических легочных и внелегочных проявлений, изучением рентгенологических особенностей и функциональных легочных тестов, гистоморфологической картины и серологического тестирования на аутоиммунные реакции позволяет предварительно установить причину интерстициальных изменений при характерном сочетании ультразвуковых симптомов. Для дальнейшей точной диагностики требуются КТВР органов грудной клетки и комплексное обследование пациента.

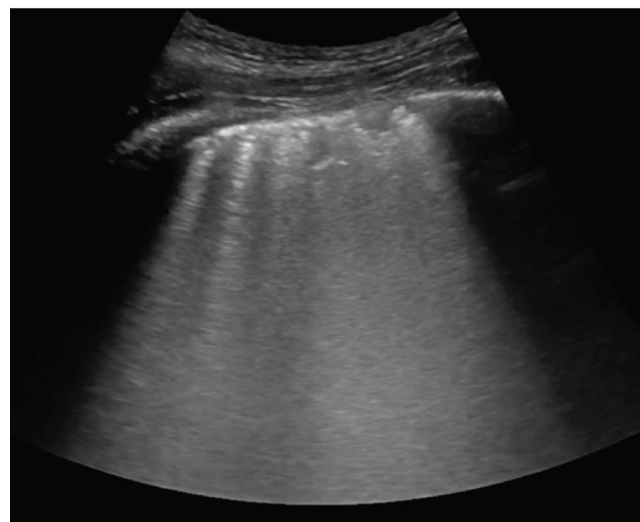


Рис. 6. Ограниченная кортикальная консолидация на фоне выраженных интерстициальных изменений. Определяется гипоэхогенная консолидация (до 1 см); утолщенная, неровная плевральная линия; широкие сливающиеся В-линии – «белое легкое»

При полном замещении воздуха внутри альвеол какой-либо жидкостью, клетками или другим материалом при УЗИ выявляются зоны консолидации легочной ткани (рис. 6). При интерстициальных пневмониях данный признак чаще всего обусловлен пролиферацией клеток в просвете альвеол, внутриальвеолярным отеком и/или фиброзными изменениями.

Следует помнить, что только по эхокартине кортикальной консолидации в легком невозможно установить причину таких изменений. Ультразвуковая картина кортикальной консолидации легочной ткани может возникать вследствие воспалительной экссудации при пневмонии, очаговом субплевральном фиброзе различного генеза, мелком инфаркте легкого, мелких участках гиповентиляции [41, 43]. Диагноз ставится на основании сопоставления с клинико-лабораторной картиной и данными КТВР.

Методика сканирования легких не унифицирована и не стандартизована. Как уже отмечалось, D. Lichtenstein и соавт. в 2008 г. был создан первый протокол прикроватного УЗИ легких при острой дыхательной недостаточности – так называемый BLUE-protocol (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) [32], который предусматривает сканирование всего 6 зон (по 3 с каждой стороны грудной клетки). D. Lichtenstein и соавт. была продемонстрирована очень высокая чувствительность и специфичность УЗИ легких при выявлении плеврального выпота (92% и 93%), альвеолярной консолидации (93% и 100%), интерстициального синдрома (98% и 88% соответственно) в сравнении с аускультацией и рентгенологическим исследованием органов грудной клетки [31]. Кроме того, при сравнении данных УЗИ легких и КТВР у пациентов реанимационного отделения также отмечались очень высокие чувствительность и специфичность этого метода при диагностике различных патологических изменений (плевральный выпот – 94% и 97%; альвеолярная консолидация – 90% и 98%; интерстициальный синдром 100% и 100%; пневмоторакс – 100% и 96% соответственно) [31, 33].

В ревматологии УЗИ легких используется относительно недавно. В 2009 г. L. Gargani и соавт. [37] впервые проведено изучение возможности использования данного метода

для обследования пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ССД. Этими авторами была предложена следующая методика выявления и оценки В-линий. УЗИ передней и боковой поверхностей грудной клетки проводится в положении пациента на спине, при этом датчик располагается в продольном направлении на передней и боковой поверхностях грудной клетки справа во втором-пятом межреберных промежутках, слева — во втором-четвертом межреберьях. В каждом межреберном промежутке регистрируется количество В-линий по парастернальной, средне-ключичной, передней и средней подмышечным линиям. Задняя поверхность грудной клетки сканируется вдоль паравerteбральной, лопаточной и задней подмышечных линий в положении сидя. Общая оценка В-линий рассчитывается путем суммирования общего количества В-линий, подсчитанных в каждой из 72 зон сканирования (28 спереди и 44 сзади), и результат исследования считается положительным (наличие ИЗЛ), когда сумма В-линий во всех зонах сканирования составляет >10. При сопоставлении данных УЗИ легких и КТВР у пациентов с ССД наблюдалась прямая корреляция между общим количеством В-линий и счетом Warrick (полуколичественной оценкой фиброза в легких по данным КТВР).

В 2011 г. М. Gutierrez и соавт. [38] был предложен упрощенный протокол УЗИ легких для определения числа В-линий у пациентов с заболеваниями соединительной ткани. Данный протокол включает оценку 14 зон сканирования: для передней и боковой поверхности грудной клетки — второе межреберье по парастернальной линии и четвертое межреберье по среднеключичной, передней подмышечной и средней подмышечной линиям; для задней поверхности грудной клетки — восьмое межреберье по паравerteбральной, лопаточной и задней подмышечной линиям. Выбор данных зон сканирования был обусловлен высокой распространенностью В-линий в этих межреберных промежутках и относительной простотой выполнения. В этой работе также была обнаружена прямая корреляция между общим количеством В-линий и счетом Warrick.

В 2014 г. А. Mohammadi и соавт. [39] представлен модифицированный протокол УЗИ легких, который включает в общей сложности сканирование 10 межреберных промежутков (четвертое межреберье по среднеключичной, передней подмышечной и средней подмышечной линиям, восьмое межреберье по лопаточной и задней подмышечной линиям). Оценка легочного поражения проводится путем подсчета количества В-линий в каждом межреберном промежутке с их дальнейшей суммацией, а также полуколичественно исходя из следующих градаций: 0 — норма (≤ 5 В-линий); 1 — легкая (от 6 до 15 В-линий); 2 — умеренная (от 16 до 30 В-линий); 3 — тяжелая (> 30 В-линий) патология легких. Результаты применения модифицированного протокола УЗИ были сопоставлены с данными КТВР. Наблюдалась прямая корреляция между тяжестью легочного поражения по данным УЗИ и счетом Warrick. Чувствительность и специфичность УЗИ легких в отношении выявления ИЗЛ, ассоциированного с ССД, составила 74% и 88% соответственно. Необходимо отметить, что диагностика и количественная оценка поражения легких у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани имеет прогностическое значение и может использоваться при определении тактики лечения.

Недавний метаанализ 11 исследований, посвященных изучению возможностей УЗИ легких в диагностике ИЗЛ,

ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани, показал совокупную чувствительность и специфичность 85,9% и 83,9% соответственно. Он также продемонстрировал, что модифицированная и упрощенная методика УЗИ легких, включающая 14 зон сканирования, является лучшим выбором для выявления ИЗЛ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани, имеет очень высокие чувствительность (98,2%) и специфичность (87,5%) и является наиболее практичной с точки зрения скорости ее выполнения [45].

Исследования по использованию УЗИ легких в диагностике РА-ИЗЛ немногочисленны. На наш взгляд, это связано прежде всего с малой распространенностью РА-ИЗЛ.

Так, в 2009 г. М. Sperandeo и соавт. [46] было проведено УЗИ легких у 84 пациентов с ИЗЛ, у 4 из них был РА с ИЗЛ. По данным УЗИ было выявлено неравномерное утолщение плевральной линии у 100% пациентов, субплевральные кисты — у 68%, уменьшение или отсутствие «скольжения» легкого — у 39% пациентов. Результаты УЗИ (артефакты реверберации, толщина плевральной линии и наличие субплевральных кист) были сопоставлены со степенью выраженности фиброза легких по данным КТВР.

А. Laria и соавт. [26] описали дебют РА с ИЗЛ с последующим вовлечением в патологический процесс суставов у мужчины 54 лет. УЗИ легких было использовано авторами для динамической оценки активности заболевания и эффективности лечения. Исследование продемонстрировало снижение количества В-линий, обнаруженных с помощью УЗИ у пациента после лечения, что свидетельствовало о хорошем ответе на проводимую терапию.

В работе С. Cogliati и соавт. [27] впервые определена диагностическая значимость УЗИ легких в диагностике ИЗЛ у пациентов с РА в сравнении с КТВР в качестве «золотого стандарта». При этом чувствительность и специфичность УЗИ легких у 39 больных РА составили 92% и 56% соответственно. Общее количество В-линий коррелировало со счетом Warrick.

Ф.С. Motazedi-Fuerst и соавт. [28] выдвинули гипотезу о целесообразности использования УЗИ для диагностики поражения легких у пациентов с РА, не имевших клинических признаков интерстициального легочного фиброза. В исследование были включены 64 пациента с РА и 40 здоровых добровольцев, которым было проведено УЗИ и КТВР грудной клетки. УЗИ легких показало В-линии и субплевральные очаги у 28% пациентов с РА, а также патологические эхографические признаки у 7% здоровых добровольцев; во всех случаях отмечались В-линии и в 3% — субплевральные очаги. В данном исследовании чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике поражения легких составили 97,1% и 97,3% соответственно.

В 2015 г. теми же авторами [29] проведено сравнение диагностических возможностей УЗИ легких и КТВР органов грудной клетки для диагностики интерстициального легочного фиброза. В этой работе была предпринята попытка найти возможную корреляцию между основным ревматическим заболеванием и специфической ультразвуковой картиной. В исследование были включены 45 пациентов с интерстициальным легочным фиброзом (25 пациентов с РА, 14 — с ССД, 6 — с системной красной волчанкой (СКВ)) и 40 здоровых добровольцев. Исследовались по 9 областей грудной клетки с каждой стороны (разделенных на переднюю, боковую и заднюю части), в которых оценивались изменения структуры

плевральной линии, наличие участков кортикальной консолидации, и В-линии, которые, как и ожидалось, чаще встречались у пациентов с интерстициальным легочным фиброзом, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, отмечались существенные различия по характеру изменений легких при различных заболеваниях у пациентов с интерстициальным легочным фиброзом. В этой группе субплевральные очаги при РА были зарегистрированы в 100% случаев, при ССД – в 22% ($p = 0,003$), при СКВ – в 50% ($p = 0,049$). Кроме того, прерывистая и утолщенная плевральная линия (>3 мм) при ССД и СКВ обнаружена у 100% пациентов, при РА – у 86%.

N. Mena-Vázquez и соавт. [47] наблюдали 71 пациента с РА (в том числе 37 – с ИЗЛ, 34 – без ИЗЛ). В работе продемонстрирована возможность использования УЗИ легких для диагностики ИЗЛ у пациентов с РА и подтверждена связь результатов УЗИ с данными КТВР (чувствительность 62%, специфичность 91%).

D.S. Ftooh и соавт. [8] описали связь изменений, выявленных при УЗИ легких с биомаркером – высокомолекулярным гликопротеином Krebs von den Lungen (KL-6), который представляет собой белок, синтезируемый пневмоцитами 2-го типа – клетками, непосредственно участвующими в процессах повреждения и ремоделирования легочной ткани. Авторы предположили, что выявление В-линий при УЗИ легких может быть использовано в качестве первого метода визуализации для оценки признаков ИЗЛ у больных РА, что позволяет снизить риск от облучения при проведении КТВР. Выявление В-линий при УЗИ легких у пациентов с РА в сочетании с повышением титра биомаркера KL-6 является предиктором плохого исхода у больных РА с ИЗЛ.

Заключение

ИЗЛ – одно из системных проявлений РА, ассоциирующееся с тяжелым течением заболевания и высокой летальностью. Частота ИЗЛ при РА составляет 3–4%. РА-ИЗЛ может дебютировать за несколько лет до появления суставного синдрома, одновременно с ним или через несколько лет после постановки диагноза РА. У 26% пациентов с РА-ИЗЛ развивается прогрессирующий фенотип

ИЗЛ. Он характеризуется неуклонно прогрессирующей фиброзной перестройкой легкого и ассоциируется со средней выживаемостью около 3 лет.

КТВР органов грудной клетки остается золотым стандартом для диагностики ИЗЛ у больных РА и дает возможность верифицировать изменения интерстиция легких, определить глубину и протяженность перестройки легочной ткани, оценить скорость прогрессирования легочного фиброза. На сегодняшний день для диагностики ИЗЛ, в том числе при РА, интенсивно внедряется ультразвуковой метод. УЗИ легких является полезным дополнением к КТВР и доступно для частого использования. Достоинствами УЗИ легких являются воспроизводимость, простота, приемлемая скорость выполнения, возможность обследования в режиме реального времени, высокая информативность, отсутствие ионизирующего излучения, низкая стоимость, доступность, прогностическая значимость. Выявление В-линий в различных вариантах, неровной, утолщенной, прерывистой плевральной линии и/или отграниченных кортикальных консолидаций в виде гипоехогенных участков небольших размеров при проведении УЗИ легких у больных РА позволяет своевременно заподозрить ИЗЛ и направить пациента на КТВР. Простая и несложная технология исследования делают УЗИ привлекательным также для мониторинга прогрессирования легочного фиброза. На наш взгляд, применение УЗИ может быть необходимо, в частности, при наличии прогрессирующего фенотипа ИЗЛ, подтвержденного КТВР. У таких пациентов применение серийных УЗИ может использоваться для оценки эффективности терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds). Rheumatology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
3. Балабанова РМ, Эрдес Ш. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
4. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Демуря СА, Илькович ММ, и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016;26(4):399–419. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Demura SA, Il'kovich MM, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):399–419 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419
5. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herzog R, Nasser M, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: Systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther*. 2021;38(2):854–867. doi: 10.1007/s12325-020-01578-6
6. Koduri G, Norton S, Young S. 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):1483–1489. doi: 10.1093/rheumatology/keq035
7. Solomon JJ, Fisher A. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A focused review. *J Intensive Care Med*. 2015;30(7):392–400. doi: 10.1177/0885066613516579
8. Ftooh 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 intersti-

- stitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2689-2697. doi: 10.1007/s10067-021-05585-y
9. Zhuo J, Zhang Q, Knapp K. OP0035 Examination of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis – prevalence time to onset and clinical characteristics. *Ann Rheum Dis*: 2020 June 2. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1189
10. Wijsenbeek MS, Kreuter M, Fischer A, Mounir B, Zouad-Lejour L, Wells CD, et al. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): The patient journey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1678.
11. Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A, Deane KD. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2014;9(3):295-309. doi: 10.2217/ijr.14.23
12. Fong WWS, Yoong JKC. Interstitial lung disease and rheumatoid arthritis: A review. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2015;24(1):35-41. doi: 10.1177/201010581502400106
13. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397-1405. doi: 10.1378/chest.09-0444
14. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(6):2019-2027. doi: 10.1378/chest.127.6.2019
15. 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
16. Rohatgi PK. Radiological evaluation of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:337-345. doi: 10.1097/MCP.0b013e328347c16a
17. Elicker BM, Kallianos KG, Henry TS. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. *Eur Resp Rev*. 2017;26(144):170008. doi: 10.1183/16000617.0008-2017
18. Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, Kishi K, Silva RS, Patel N, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180073. doi: 10.1183/16000617.0073-2018
19. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, Montner S, Churpek MM, Noth I, et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):580-588. doi: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: Radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S151-S165. doi: 10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc04s151
26. Laria A, Lurati A, Scarpellini M. Ultrasound in rheumatologic interstitial lung disease: A case report of nonspecific interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis. *Case Rep Rheumatol*. 2015;2015:107275. doi: 10.1155/2015/107275
27. Cogliati C, Antiville M, Torzillo D, Birocchi S, Norsa A, Bianco R, et al. Standard and pocket-size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1497-1503. doi: 10.1093/rheumatology/keu033
28. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lufti A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):199-203.
29. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lufti A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S87-S91.
30. Овсянникова ОБ, Ананьева ЛП, Корсакова ЮО, Конева ОА, Волков АВ, Глухова СИ. Оценка ультразвукового сканирования легких у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):279-284. [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Korsakova YuO, Koneva OA, Volkov AV, Glukhova SI. Assessment of lung ultrasound in patients with scleroderma systematica and interstitial lung disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):279-284 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1502
31. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004;100(1):9-15. doi: 10.1097/0000542-200401000-00006
32. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-125. doi: 10.1378/chest.07-2800
33. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: Two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147(6):1659-1670. doi: 10.1378/chest.14-1313
34. Alerhand S, Graumann O, Nelson BP. Physics and basic principles. In: Laursen CB, Rahman NM, Volpicelli G (eds). *Thoracic ultrasound*. Sheffield:European Respiratory Society;2018:1-13. doi: 10.1183/2312508X.10006017
35. Radzina M, Biederer J. Ultrasonography of the lung. *RoFo*. 2019;191(10):909-923. doi: 10.1055/a-0881-3179
36. Lee FCY. Lung ultrasound-a primary survey of the acutely dyspneic patient. *J Intensive Care*. 2016;4(1):57. doi: 10.1186/s40560-016-0180-1
37. Gargani L, Doveri M, D'Errico L. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1382-1387. doi: 10.1093/rheumatology/kep263
38. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders – Preliminary results. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):134. doi: 10.1186/ar3446
39. Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemi-rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Med Ultrason*. 2014;16(1):27-31. doi: 10.11152/mu.2014.2066.161.am1so2
40. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:25. doi: 10.1186/1476-7120-12-25
41. Митьков ВВ (ред.). Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика; 2-е изд. М.:Видар-М;2011. [Mitkov VV (ed.). A practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. Moscow:Vidar-M;2019 (In Russ.)].

42. Чуяшенко ЕВ, Завадовская ВД, Агеева ТС, Просекина НМ, Перова ТБ. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(2):47-59. [Chuya-shenko EV, Zavadoyskaya VD, Ageeva TS, Prosekina NM, Pero-va TB. Ultrasound examination of the lungs with pneumonia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(2):47-59 (In Russ.)].
43. Сафонов ДВ, Шахов БЕ. Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний легких. М.:Видар-М;2011. [Safonov DV, Shakhov BE. Ultrasound diagnostics of inflammatory lung diseases. Moscow:Vidar-M;2011 (In Russ.)].
44. Митьков ВВ, Сафонов ДВ, Митькова МД, Алехин МН, Катрич АН, Кабин ЮВ, и др. Консенсусное заявление РАС-УДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19 (версия 2). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020;1:46-77. [Mitkov VV, Safonov DV, Mitkova MD, Alekhine MN, Katrich AN, Kabin YuV, et al. RAS-UDM consensus statement: Lung ultrasound in the context of the COVID-19 (version 2). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020;1:46-77 (In Russ.)].
45. Xie HQ, Zhang WW, Sun S. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):93. doi: 10.1186/s13075-019-1888-9
46. Sperandeo M, Varriale A, Sperandeo G, Filabozzi P, Piattelli ML, Carnevale V, et al. Transthoracic ultrasound in the evaluation of pulmonary fibrosis: Our experience. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(5):723-729. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.10.009
47. Mena-Vázquez N, Jimenez-Núñez FG, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Arija S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, et al. Utility of pulmonary ultrasound to identify interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2377-2385. doi: 10.1007/s10067-021-05655-1

Ахунова Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

Ахунова Г.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

План мероприятий, проводимых АРР при поддержке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, на 2023 год

Мероприятие	Организатор, место проведения, сайт	Ориентировочная дата
Общероссийская конференция «Нестеровские Чтения»	Москва, http://rheumatolog.ru	24–25 марта
Профессорский Форум	Москва http://rheumatolog.ru	06–07 апреля
Салиховские Чтения	Казань http://rheumatolog.ru	20 апреля
Конгресс ревматологов, посвященный 100-летию В.А. Насоновой	Москва http://rheumatolog.ru	4–6 июля
Дни ревматологии в Санкт-Петербурге	г. Санкт-Петербург http://rheumatolog.ru	сентябрь–октябрь
X Форум ревматологов ДВФО	Хабаровск http://rheumatolog.ru	сентябрь
IV Форум ревматологов ПФО	Казань/Ульяновск http://rheumatolog.ru	октябрь
II Форум ревматологов ЦФО	Челябинск http://rheumatolog.ru	ноябрь
V Форум ревматологов СФО	Новосибирск http://rheumatolog.ru	декабрь
Общероссийская конференция «Насоновские Чтения»	Москва http://rheumatolog.ru	декабрь

План мероприятий, проводимых ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при поддержке АРР, на 2023 год

Мероприятие	Организаторы, email, сайт	Даты проведения
III Российская конференция «Ревмореабилитация в XXI веке»	ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой www.rheumatolog.ru	15–16 февраля 2023
XXII Всероссийская школа ревматологов имени академика В.А. Насоновой	ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой www.rheumatolog.ru	23–25 марта 2023
III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»	ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой www.rheumatolog.ru	21–23 сентября 2023
Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой	ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой www.rheumatolog.ru	16–18 ноября 2023
Школа «Педиатрическая ревматология»	ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой www.rheumatolog.ru	14–15 декабря 2023



ИЛСИРА®
левилимаб

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®
(левилимаб), 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 анамнестическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; у получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левелимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 2 года. Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148_05.08.2021_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ