2023 61 (2)

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

АРТЛЕГИА
Олокизумаб

www.artlegia.com

Искусство в каждом движении

Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита[1], блокирующий цитокин, а не рецептор[2]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегиа 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); гипертензия; диарея, боль в животе; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции. **Срок годности:** 3 года.

ИЛ-интерлейкины

[1] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов др);
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее)
[2] Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. MAbs. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шоу С., Борн Т., Майер С., Кэрингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапеки С., Маршал Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130, Моноклональные антитела 2014 май-июнь; 6(3):774-82))
Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: Nat Immunol. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май;16(5):448-57))

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGYA_19.01.2022.

РЕКЛАМА
EM-0003741

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

Журнал Ассоциации ревматологов России. Выходит 6 раз в год

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2023; 61(2)

Rheumatology Science & Practice

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – *д.м.н., Москва, Россия*

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

O.A.Nikitinskaya — *PhD, Moscow, Russia*

Science Editor

Yu.A. Olyunin – *DM, Moscow, Russia*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева – *д.м.н., Москва, Россия*
В.Н. Амирджанова – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.П. Ананьева – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.А. Баранов – *д.м.н., профессор, Ярославль, Россия*
Б.С. Белов – *д.м.н., Москва, Россия*
Е.А. Галушко – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.Н. Денисов – *д.м.н., Москва, Россия*
Т.В. Дубинина – *к.м.н., Москва, Россия*
Е.Г. Зоткин – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.Е. Каратеев –*д.м.н., Москва, Россия*
Т.В. Коротаева – *д.м.н., Москва, Россия*
А.М. Лила – *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия*
Т.А. Лисицына – *д.м.н., Москва, Россия*
И.П. Никишина – *к.м.н., Москва, Россия*
Т.В. Попкова – *д.м.н., Москва, Россия*
Т.М. Решетняк – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.В. Смирнов – *д.м.н., Москва, Россия*
Н.А. Шостак – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Ш. Эрдес – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*

Иностранные члены редколлегии:

М.И. Гойчева – *доцент, София, Болгария*
Н. Дамьянов – *профессор, Белград, Сербия*
Е. Файст – *профессор, Берлин, Германия*
А.А. Ароян – *к.м.н., Ереван, Армения*
Ч.Т. Баймухамедов – *д.м.н., Шымкент, Казахстан*
Л.Г. Гроппа – *д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова*
Н.И. Гусейнов – *д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан*
Б.Г. Исаева – *д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан*
Е.Ю. Картвелишвили – *д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия*
О.В. Лобаченко – *к.м.н., Бишкек, Кыргызстан*
Н.А. Мартусевич – *д.м.н., Минск, Беларусь*
М.З. Ризамухамедова – *д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан*
Ё.У. Саидов – *д.м.н., Душанбе, Таджикистан*
Г.А. Тогизбаев – *д.м.н., Алматы, Казахстан*

EDITORIAL BOARD:

L.I. Alekseeva – *DM, Moscow, Russia*
V.N. Amirdzhanova – *DM, Moscow, Russia*
L.P. Anan'eva – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.A. Baranov – *Professor, DM, Yaroslavl, Russia*
B.S. Belov – *DM, Moscow, Russia*
E.A. Galushko – *DM, Moscow, Russia*
L.N. Denisov – *DM, Moscow, Russia*
T.V. Dubinina – *PhD, Moscow, Russia*
E.G. Zotkin – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.E. Karateev, *DM, Moscow, Russia*
T.V.Korotaeva, *DM, Moscow, Russia*
A.M. Lila – *Professor, DM, Moscow, Russia*
T.A. Lisitsina, *DM, Moscow, Russia*
I.P. Nikishina – *PhD, Moscow, Russia*
T.V. Popkova – *DM, Moscow, Russia*
T.M. Reshetnyak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.V. Smirnov – *DM, Moscow, Russia*
N.A. Shostak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
Sh. Erdes – *Professor, DM, Moscow, Russia*

Foreign members of the Editorial Board:

M.I. Goicheva – *Associate Professor, Sofia, Bulgaria*
N. Damianov – *Professor of Medicine, Belgrade, Serbia*
E. Feist – *Professor of Medicine, Berlin, Germany*
A.A. Aroyan – *PhD, Yerevan, Armenia*
Ch.T. Baimukhamedov – *MD, Shymkent, Kazakhstan*
L.G. Groppa – *Professor, MD, Kishinev, Moldova*
N.I. Guseinov – *Professor, MD, Baku, Azerbaijan*
B.G. Isaeva – *Professor, MD, Almaty, Kazakhstan*
E.Yu. Kartvelishvili – *Professor, MD, Tbilisi, Georgia*
O.V. Lobachenko – *PhD, Bishkek, Kyrgyzstan*
N.A. Martusevich – *MD, Minsk, Belarus*
M.Z. Rizamukhamedova – *Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan*
Yo.U. Saidov – *MD, Dushanbe, Tajikistan*
G.A. Togizbaev – *MD, Almaty, Kazakhstan*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

З.С. Алекберова, *Москва, Россия*

Р.М. Балабанова, *Москва, Россия*

А.И. Дубиков, *Владивосток, Россия*

И.А. Зборовская, *Волгоград, Россия*

В.Н. Коваленко, *Киев, Украина*

В.И. Коненков, *Новосибирск, Россия*

Н.И. Коршунов, *Ярославль, Россия*

Г.В. Лукина, *Москва, Россия*

В.И. Макарова, *Архангельск, Россия*

Л.В. Меньшикова, *Иркутск, Россия*

Ю.В. Муравьев – *Москва, Россия*

Э.Н. Оттева, *Хабаровск, Россия*

С.Г. Раденска-Лоповок, *Москва, Россия*

А.П. Ребров, *Саратов, Россия*

А.В. Смирнов, *Москва, Россия*

Н.Ф. Сорока, *Минск, Беларусь*

В.Н. Сороцкая, *Тула, Россия*

Т.М. Черных, *Воронеж, Россия*

Н.П. Шилкина, *Ярославль, Россия*

С.С. Якушин, *Рязань, Россия*

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova, *Moscow, Russia*

R.M. Balabanova, *Moscow, Russia*

A.I. Dubikov, *Vladivostok, Russia*

I.A. Zborovskaya, *Volgograd, Russia*

V.N. Kovalenko, *Kiev, Ukraine*

V.I. Konenkov, *Novosibirsk, Russia*

N.I. Korshunov, *Yaroslavl, Russia*

G.V. Lukina, *Moscow, Russia*

V.I. Makarova, *Arkhangelsk, Russia*

L.V. Menshikova, *Irkutsk, Russia*

Yu.V. Murav'ev – *DM, Moscow, Russia*

E.N. Otteva, *Khabarovsk, Russia*

S.G. Radenska-Lopovok, *Moscow, Russia*

A.P. Rebrov, *Saratov, Russia*

A.V. Smirnov, *Moscow, Russia*

N.F. Soroka, *Minsk, Belarus*

V.N. Sorotskaya, *Tula, Russia*

T.M. Chernykh, *Voronezh, Russia*

N.P. Shilkina, *Yaroslavl, Russia*

S.S. Yakushin, *Ryazan, Russia*

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Главный редактор
(495) 109-29-10 доб. 1022
Ответственный секретарь
(495) 109-29-10 доб. 2902
Зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(495) 109-29-10 доб. 1022
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
***Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по печати* ПИ № 77-1738 от 14.02.2000 г.**

Архив журнала «Научно-практическая ревматология» в сети Интернет:
http://www.rheumatolog.ru
http://www.elibrary.ru
http://mediar-press.net

Научно-практическая ревматология, 2023;61(2):139–242
© 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 28.04.2023
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

CONTENTS

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

Контроль боли при ревматических заболеваниях: прошлое и будущее

А.Е. Каратеев

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

Поступила 03.02.2023
Принята 21.02.2023

На протяжении истории развития ревматологии отношение к боли как проявлению патологии суставов и позвоночника существенно менялось. В XIX и начале XX века боль рассматривалась лишь как один из симптомов, контроль которого вторичен к этиотропной и патогенетической терапии ревматических заболеваний (РЗ). Однако уже в 30–40-е гг. XX века лечение боли становится самостоятельной задачей, и с этой целью используется широкий комплекс медикаментозных средств и нефармакологических методов. Ревматологи Европы и США в те годы обсуждали тему «неврогенной» и «психогенной» боли при РЗ, в т. ч. при «фиброзитах». Труды отечественных ревматологов 50–60-х гг. XX века демонстрируют различное отношение к обезболиванию при РЗ: одни эксперты считали его необходимым компонентом лечения, другие относили к вспомогательным методикам, существенно уступающим по значимости патогенетической терапии.
В 70-е годы XX в. в распоряжении ревматологов оказывается большой арсенал обезболивающих средств, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов. Параллельно с исследованием их терапевтических возможностей и безопасности начинается активное изучение проблемы боли при РЗ. С этого времени вопросы обезболивания находятся в числе основных тем ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; его сотрудники организуют собственные и участвуют в международных проектах по изучению новых анальгетических препаратов. Контроль боли начинает рассматриваться в числе первоочередных задач противоревматической терапии.
В настоящее время большой интерес ревматологического сообщества привлекает проблема «невоспалительной» боли, связанной с аутоиммунной дисфункцией ноцицептивной системы, центральной сенситизацией и фибромиалгией, как фактора, определяющего недостаточный ответ на противоревматическую терапию и низкое качество жизни пациентов с РЗ. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сотрудничестве с неврологами и альгологами активно участвует в исследовании данной патологии, изучая фенотипы боли при разных РЗ, роль иммунологических, генетических и психоэмоциональных факторов в ноцицепции, а также влияние современной противоревматической терапии (генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ) на основные проявления РЗ.
Ключевые слова: ревматические заболевания, боль, история, НПВП, центральная сенситизация, фибромиалгия
Для цитирования: Каратеев АЕ. Контроль боли при ревматических заболеваниях: прошлое и будущее. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):143–150.

PAIN CONTROL IN RHEUMATIC DISEASES: PAST AND FUTURE

Andrey E. Karateev

Throughout the history of rheumatology, the attitude to pain has changed significantly. In the XIX and early XX centuries, pain was considered only as one of the symptoms, the control of which is secondary to the etiotropic and pathogenetic therapy of rheumatic diseases (RD). However, already in the 30–40s years of the XX century, the treatment of pain becomes an independent task, and for this purpose a wide range of medications and non-pharmacological methods are used. Rheumatologists in Europe and the USA in those years discussed the topic of “neurogenic” and “psychogenic” pain in RD, including “fibrositis”. The works of Russian rheumatologists of 50–60s years demonstrate a different attitude to pain relief in RD: some experts considered it a necessary component of treatment; others attributed it to auxiliary methods that are significantly inferior in importance to pathogenetic therapy.
In the 70s, rheumatologists have at their disposal a large arsenal of painkillers, primarily nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In parallel with the study of their therapeutic capabilities and safety, an active study of the problem of pain in RD begins. Since that time, pain relief issues have been among the main topics of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; its employees organize their own and participate in international projects to study new analgesic drugs. Pain control is beginning to be considered among the priorities of anti-rheumatic therapy.
Currently, the rheumatology community is very interested in the problem of “non-inflammatory” pain associated with autoimmune dysfunction of the nociceptive system, central sensitization and fibromyalgia – as a factor determining the insufficient response to anti-rheumatic therapy and poor quality of life of patients with RD.
The V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, in collaboration with neurologists and algologists, is actively involved in the study of this pathology, studying the phenotypes of pain in different RD, the role of immunological, genetic and psychoemotional factors in nociception, as well as the influence of modern anti-rheumatic therapy (genetically engineered biological drugs and JAK inhibitors) on the main manifestations of RD.
Key words: rheumatic diseases, pain, history, NSAIDs, central sensitization, fibromyalgia
For citation: Karateev AE. Pain control in rheumatic diseases: Past and future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):143–150 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-143-150

«Современная противоревматическая терапия преследует следующие цели: 1) уменьшить или устранить боль, а также признаки общей и местной воспалительной активности...»

Насонова В.А., Астапенко М.Г.
Клиническая ревматология. Руководство для врачей (1989)

Боль – основное и наиболее тягостное для пациента проявление распространенных ревматических заболеваний (РЗ). При поражении суставов и позвоночника именно выраженные болевые ощущения во многом определяют нарушения функции, потерю трудоспособности и снижение качества жизни. Поэтому целью современной противоревматической терапии является не только подавление активности и предотвращение прогрессирования болезни, но и максимально полный контроль ее основных симптомов, прежде всего боли [1]. Это положение отражает широкое внедрение в систему оценки результатов научных исследований и реальной клинической работы т. н. PRO (patient reported outcomes) – показателей, определяемых самим пациентом (ПОСП). К ним относятся интенсивность боли, утомляемость (усталость), функциональные нарушения, общая оценка активности болезни и своего состояния пациентом, депрессия и тревога, параметры качества жизни. В последнее десятилетие практически все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) новых противоревматических средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (JAK, Janus kinase), – обязательно включают анализ динамики ПОСП [2–4].

Сегодня хроническая боль рассматривается как самостоятельная медицинская и социальная проблема, находящаяся в центре внимания ученых, практикующих врачей и организаторов медицины. Изучение патогенеза боли, ее фенотипов, взаимосвязи с генетикой, иммунологическими и метаболическими процессами, а также поиск новых возможностей анальгетической терапии являются ведущей темой большого числа научных работ, выполняемых в России и зарубежных странах. Интерес к данной теме доказывает постоянное проведение специализированных российских и международных научных конференций, а также неуклонно растущее число научных публикаций, представляющих исследования патофизиологии ноцицепции и различных методов обезболивания в ревматологической практике. Так, в международной сетевой библиотеке медицинской литературы PubMed по запросу «хроническая боль при ревматических заболеваниях» («chronic pain in rheumatic disease») определяется 8385 ссылок, причем рост числа публикаций по данной тематике отчетливо заметен именно в последние годы.

Следует отметить, что проблема боли далеко не всегда находилась в центре внимания ревматологической науки. Долгое время многие эксперты рассматривали анальгетическую терапию как сугубо вспомогательный элемент лечения РЗ, считая основным направлением этиотропную и патогенетическую терапию. Отношение к системным анальгетическим средствам было довольно прохладным, и приоритетным методом борьбы с симптомами артрита считалось физиотерапевтическое лечение (ФТЛ).

Так, в «Реальной энциклопедии медицинских наук» A. Eulenburg, изданной в Санкт-Петербурге в 1896 г. [5], лечение «хронического суставного ревматизма» (термин, которым тогда описывался круг заболеваний, включавший ревматоидный артрит (РА) спондилоартриты и остеоартрит (ОА)) представляется следующим образом: «*В лечении хронического суставного ревматизма внутренние средства уже не играют большой роли. Из многих прежде предложенных средств сохранились собственно только Colchicum... Салициловая кислота в общем, по-видимому, мало влияет на хронический суставной ревматизм, и лишь при более ожесточениях ее можно рекомендовать для сокращения периода болей...*» (стиль изложения во всех ссылках сохранен – прим. авт.). Более важными автор считает различные местные средства и ФТЛ. Очевидное пренебрежение обезболивающими средствами в данном случае удивляет, тем более что их спектр в те годы был уже достаточно широк. В том же издании были описаны такие препараты, как салициловая кислота, салицилат натрия, салициламид, антипирин и салипирин (комбинация салицилата и антипирина).

Практически идентичное мнение о лечении артрита можно увидеть в разделе «Хронический суставной ревматизм (хронический полиартрит)» руководства по внутренним болезням A. Strümpell, изданного в Петрограде спустя 20 лет – в 1916 г. [6]. Здесь также преимущественно предлагается использовать различные методы ФТЛ (лечение горячим воздухом, ваннами, грязями и др.). Автор пишет: «*Из внутренних средств следует указать прежде всего на салициловые препараты. Некоторые врачи советуют продолжительное употребление низких доз аспирина... Я только в редких случаях видел пользу от этих средств...*».

Правда, в руководстве Н.А. Вельяминова (написанном в 1916–1917 гг.) [7] приоритеты в лечении хронического инфекционного ревматического полиартрита (polyarthritis rheumatica infectiosa chronica) расставлены несколько иначе. Хотя, с точки зрения нашего великого предшественника, «*лечение может быть лекарственное, а, главным образом, основанное на применении разных приемов бальнеотерапии и физических методов*»; он указывает, что в начальных периодах показаны именно салицилаты («*как болеутоляющее средство хвалят аспирин*»).

Позднее ревматологи приходят к осознанию необходимости специальных мер по контролю боли при РЗ. Уже в 30–40-е гг. XX века появляется серия работ, непосредственно посвященных методам обезболивания при РА и ОА. Для контроля боли, помимо анальгетиков (салицилаты, производные пиразолона), широко использовали такие методы, как внутривенное введение местных анестетиков (прокаин), внутрисуставные инъекции, эпидуральные блокады, химическая и хирургическая денервация суставов [8–12].

Необходимо отметить, что боль при РЗ уже с начала XX века рассматривается не только как проблема, связанная с воспалительными и дегенеративными изменениями. Важную роль в ее формировании уже тогда отводят психоэмоциональным нарушениям, индивидуальным особенностям строения нервной системы, ее повышенной восприимчивости к болевым и неболевым стимулам [13, 14]. В те годы в мировой литературе активно обсуждается тема скелетно-мышечной патологии, которая проявляется болью при отсутствии выраженных органических изменений. Так, с 30–40-х гг. XX века большой интерес ревматологов привлекает «фиброзит», который описывали как заболевание, характеризующееся распространенной болью (преимущественно в спине), гиперчувствительностью на давление и наличием мышечных «узелков», возникающих при отсутствии системного и локального воспаления [15].

В обзоре, посвященном «фиброзиту», M. Kelly [16] в 1945 г. пишет: «*Идея боли, не сопровождающейся органическими изменениями, хорошо знакома всем, и во многих признанных болевых синдромах, обычно называемых невралгиями, идея поиска структурных изменений давно отброшена*». В 1950 г. в ARD была опубликована знаковая статья P. Ellman и D. Shaw [17], в которой описывались 109 пациентов с «внесуставным ревматизмом», испытывающих выраженные болевые ощущения. По мнению авторов, во многих случаях причиной формирования хронической боли являлись психосоматические нарушения. Авторы отмечали: «*Нужно смотреть за пределы мышц и связок*», и предлагали обращать пристальное внимание на психологические факторы и условия жизни пациентов.

«Фиброзит» в конечном счете превратился в два современных диагноза – миофасциальный синдром, формулировка которого была предложена J. Travell и S.H. Rinzler в 1952 г. [18], и фибромиалгию, определение которой представили M. Yunus и соавт. в 1981 г. [19].

В 50–60-х гг. прошлого века контроль боли начинает рассматриваться как одно из центральных направлений противоревматической терапии [20]. Хорошей иллюстрацией данного положения может служить обзор F.D. Hart (1960) [21] «Анальгетики при ревматических заболеваниях», где обсуждалась эффективность аспирина, салицилата натрия, амидопирина, фенилбутазона и кодеина. Автор пишет: «*Боль – это то, что приводит пациента к врачу*».

Представители российской терапевтической школы в период 50-х годов также начали уделять проблеме боли при РЗ первостепенное значение. Это иллюстрирует, например, классическое издание Е.М. Тареева «Внутренние болезни» (1951) [22], в котором контролю симптомов при хронических артритах отводится принципиальная позиция: «*Лечение артритов проводится, как правило, путем сочетания общего гигиенического щадяще-укрепляющего режима с применением, если возможно, специфических средств, а также симптоматических или патогенетических болеутоляющих и десенсибилизирующих, раздражающих и отвлекающих средств, включая физио- и бальнеотерапию*». В остром периоде для уменьшения «нервноаллергической реактивности» и боли рекомендуется использование салицилатов, антипирина, пирамидона, анальгина и более «радикальных» обезболивающих средств, включая кодеин и новокаиновые блокады.

Однако далеко не все наши предшественники придерживались аналогичного мнения. Так, первый директор ФГБНУ им. В.А. Насоновой А.И. Нестеров в своем совместном издании с Я.А. Сигидиным «Клиника коллагеновых болезней» (1966) [23] представляет систему лечения РЗ следующим образом: «*Если исключить детали и фармакологические особенности действия того или иного лечебного противоревматического средства, что, конечно, должно быть известно лечащему врачу так же, как и звучание любой струны в музыкальном инструменте хорошему музыканту, и выделить самое существенное и бесспорное, притом общее для самых различных противоревматических средств и методов, то таковым, очевидно, будет неспецифическое угнетающее влияние на аллерго-воспалительные реакции, а затем уже вторичное снижение температуры, обезболивание, изменение морфологического и химического состава крови и др.*». Стратегия лечения «инфекционного неспецифического полиартрита» этими авторами описывается так: «*Отыскание очага инфекции... 2) Воздействие на общую...реактивность больного... 3) Местное воздействие на воспалительный процесс... 4) По возможности настойчиво проводимая двигательная функциональная терапия...*». В том же году известные российские ревматологи М.Г. Астапенко и Э.Г. Пихлак [24] описывали тактику лечения «инфектартрита» следующим образом: «*1) Борьба с очаговой инфекцией больного... 2) Воздействие на измененную общую реактивность больного... 3) Воздействие на воспалительный процесс в суставах посредством местного применения антивоспалительных и рассасывающих средств. 4) Восстановление функции пораженных суставов...*». Как видно, контроль боли здесь не обсуждается в ряду первоочередных задач. Применение же анальгетических препаратов – аспирина, пирамидона, анальгина, фенилбутазона и др. (целый ряд производных пиразолона) – рассматривается как «десенсибилизирующая терапия».

Конечно, ревматологов того времени можно понять: возможности собственно обезболивающей терапии при РЗ в 50–60-е гг. были довольно ограничены. Имевшиеся в их арсенале «анальгетики» – салицилаты, аспирин (в высоких дозах), – и пиразолоновые производные довольно токсичны и не подходят для длительной терапии хронической боли. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), обладающие серьезным анальгетическим потенциалом и уже использовавшиеся в то время, – например, препараты золота и метотрексат, которые начали применяться при лечении РЗ в 1929 г. [25] и 1949 г. [26, 27] соответственно, – еще не были популярны в нашей стране и не рассматривались (да и сейчас не рассматриваются) как средства для контроля боли.

С другой стороны, именно в 40–60-х гг. проводились фундаментальные исследования природы боли: определяется строение и физиология ноцицептивной и антиноцицептивной систем, становятся известны основные нейротрасмиттеры и медиаторы, создаются основные теории формирования болевых ощущений (нейроматрикса, «воротного контроля», биопсихосоциального феномена). Эти работы позволили создать прочный научный базис концепции комплексной анальгетической терапии, в т. ч. при РЗ [28, 29].

Для ревматологии ситуация коренным образом меняется в конце 60-х – начале 70-х годов XX века, когда в распоряжении врачей оказываются удобные в использовании и эффективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – индометацин (1964) [30], ибупрофен (1967) [31], а затем «золотой стандарт обезболивающей терапии» диклофенак (1974) [32]. На протяжении последующих 30 лет (до 2003 г.) создаются, испытываются и выводятся в клиническую практику более 20 различных НПВП; происходит открытие механизма действия этих препаратов (J.R. Vane, 1971) [33], выделяются субтипы циклооксигеназы (ЦОГ), что позволяет создать новый класс НПВП – селективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы) [34].

Помимо НПВП, для лечения скелетно-мышечной боли создаются новые препараты других фармакологических групп. В частности, с 1978 г. начинает использоваться опиоидный анальгетик трамадол [35]; с начала 60-х годов в распоряжении ревматологов находятся эффективные миорелаксанты – в 1961 г. появляется толперизон [36]; уменьшить тревогу и мышечное напряжение помогают бензодиазепины – в 1963 г. в клиническую практику входит широко известный диазепам [37]. С 1951 г. для контроля локальной боли и воспаления при РЗ повсеместно используются

внутрисуставные (в/с) инъекции глюкокортикоидов [38, 39]. С конца 60-х годов для лечения ОА применяются медленнодействующие симптоматические средства (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthitis), первым из которых стал гликозаминогликан – пептидный комплекс для внутримышечного введения [40].

Появление большого числа анальгетических средств становится мощным стимулом для развития проблемы боли при РЗ в мировой и российской ревматологии. В первую очередь это касается возможностей рациональной анальгетической терапии и использования НПВП. Так, в начале 70-х годов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой начинается клиническое исследование ибупрофена – препарата, представляющего по тем временам исключительную ценность для реальной практики. В 1973 г. в Москве состоялся международный симпозиум, посвященный этому препарату, на котором в докладах российских ученых В.А. Насоновой, Л.Н. Денисова, Т.Ф. Акимовой и др. были представлены собственные данные по терапевтическим возможностям и безопасности нового представителя НПВП [34].

Позднее сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой активно изучали возможности применения «золотого стандарта» обезболивающей терапии – диклофенака (Сигидин Я.А., Цветкова Е.С., 1980) [41]. Весьма показательно, что в руководстве В.А. Насоновой и соавт. «Фармакотерапия в ревматологии», изданном в 1976 г., применению различных видов НПВП уделяется одно из главных мест [42].

Отражением достижений российских ревматологов в данном направлении стал X Конгресс Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), прошедший в 1983 г. в Москве. Различным аспектам использования НПВП при РЗ было посвящено 6 симпозиумов, прошедших в рамках этого мероприятия. Некоторые из сообщений советских ученых представляют больший интерес и сегодня – например, работа Е.С. Цветковой, А.П. Бурдейного и Я.А. Сигидина «Использование высоких доз вольтарена при ревматических заболеваниях», в которой был показан значительный анальгетический и противовоспалительный эффект диклофенака при его применении в супратерапевтических дозах (300 мг/сут.) [43].

Изменение представлений о значении контроля боли в ревматологии можно оценить по классическому руководству В.А. Насоновой и М.Г. Астапенко «Клиническая ревматология» (1989) [44]. Здесь боль при РЗ определяется как центральное проявление болезни: «*Боль в суставах – почти универсальный симптом РБ, хотя непосредственные механизмы ее возникновения при различных процессах полностью не уточнены*». Тут же указано, что боль может иметь сложный патогенез, который не только связан с поражением структур скелетно-мышечной системы, но и «*носит эмоциональный характер, сопровождаясь определенной окраской болевого ощущения*». Именно контроль боли ставится на первое место среди задач комплексной противоревматической терапии: «*современная противоревматическая терапия преследует следующие цели: 1) уменьшить или устранить боль...*». Насколько серьезное отличие в сравнении с руководствами классиков ревматологии 20-летней давности!

Новым уровнем изучения НПВП стала работа ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в серии масштабных международных проектов. Например, исследование эффективности и безопасности комбинированного препарата диклофенака и мизопростола не только позволило получить важные научные данные [45], но и стало одной из главных причин организации институтской эндоскопической службы. Эта инициатива В.А. Насоновой позволила успешно развивать весьма актуальную на рубеже веков тему профилактики гастроинтестинальных осложнений НПВП.

В дальнейшем ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой был участником 12-месячного РКИ флурбипрофена (Каратеев Д.Е. и соавт., 1997), 3-месячного РКИ мелоксикама (MELISSA, SELECT, 1998), 3-месячного эндоскопического РКИ лумиракоксиба (2004), 12-месячного РКИ лумиракоксиба (TARGET, 2004), 6-месячного РКИ целекоксиба у пациентов с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (CONDOR, 2006) и др. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой был инициатором или полноценным участником исследований нимесулида, ацеклофенака, эторикоксиба, амтолметина гуацила и других представителей группы НПВП. Терапевтический потенциал НПВП оценивался при РА (Каратеев Д.Е. и соавт.), спондилоартритах (Эрдес Ш.Ф. и соавт.), подагре (Барскова В.Г. и соавт.), ОА (Алексеева Л.И. и соавт.; Цветкова Е.С. и соавт.), в детской ревматологической практике (Никишина И.П. и соавт.).

Вместе с исследованием терапевтического потенциала НПВП проводилась и комплексная оценка их безопасности. Особый интерес вызывала проблема осложнений со стороны ЖКТ. Изучение НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии проводилось в тесном сотрудничестве с российскими гастроэнтерологами. Так, еще в 1975 г. была опубликована фундаментальная работа Г.В. Цодикова и соавт. [46] по действию НПВП и глюкокортикоидов на слизистую оболочку (СО) желудка, включавшая оценку эндоскопической и гистологической картины ЖКТ у 94 пациентов с РЗ. Масштаб данной работы можно оценить по тому, что суммарно было исследовано 550 биопсий СО, в т. ч. с использованием электронной микроскопии.

Трудно переоценить руководство В.А. Насоновой, которая индуцировала работу в этом направлении и выступила консультантом ведущих отечественных гастроэнтерологов, изучавших НПВП-гастропатию – Г.В. Цодикова, А.В. Калинина, О.Н. Минушкина. Ключевые аспекты данной проблемы для терапевтической практики были определены в программной статье В.А. Насоновой «Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов» (1994) [47].

Значительную роль в разработке современной стратегии профилактики НПВП-гастро- и энтеропатии сыграли исследования Ю.В. Муравьева и его сотрудников.

В 2000 г. выходит в свет монография Е.Л. Насонова «Нестероидные противовоспалительные препараты», где не только рассматривались основные аспекты фармакологического действия НПВП, но и обсуждалась тогда еще относительно малоизвестная проблема негативного влияния этих препаратов на сердечно-сосудистую систему [48].

Результатом многолетней работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой стали рекомендации, представляющие консенсус экспертов-ревматологов, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, хирургов по рациональному применению НПВП в клинической практике, опубликованные в нескольких редакциях в 2009, 2015 и 2018 гг. [49].

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой помимо НПВП также исследовались другие препараты и методы лечения хронической боли. Очень интересны работа

Л.П. Ананьевой и соавт. (2007) [50] по длительному использованию трамадола в комбинации с парацетамолом для контроля симптомов у пациентов с ОА и исследования флупиртина при неспецифической боли в спине (НБС) (Эрдес Ш. и соавт., 2007) [51], миорелаксантов в комплексном лечении ОА (Алексеева Л.И. и соавт., 2008), прегабалина при ОА и РА (Филатова Е.С. и соавт., 2014) [52]. Недавно была проведена серия исследований, в которых определялся анальгетический потенциал немедикаментозных методов лечения – в частности, магнитотерапии при ОА и НБС (РКИ КОСМО, МОБИЛЬНОСТЬ) [53, 54].

Одну из ключевых позиций в системе контроля скелетно-мышечной боли занимает локальная инъекционная терапия (ЛИТ). Для ревматологов России «руководством к действию» здесь стала монография М.Г. Астапенко и В.П. Павлова «Пункция суставов и внутрисуставное введение стероидных гормонов (в практике терапевта)» [55], вышедшая в 1973 г. и суммировавшая опыт 10-летней работы и результаты ЛИТ более чем у 1000 пациентов с РЗ. В дальнейшем в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была проведена серия исследований ЛИТ при ОА и РА (работы Л.И. Алексеевой, А.Г. Беленького, Ю.А. Олюнина и др.). Недавно было представлено сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы (Бялик В.И. и соавт., 2020) [56], синдрома сдавления ротаторов плеча с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы (Нестеренко В.А. и соавт., 2021) [57].

Различные аспекты хронической боли при РЗ изучались на модели фибромиалгии (Чичасова Н.В., 2004) [58], ОА (Алексеева Л.И. и соавт., 2019) [59], РА (Каратеев Д.Е., 2007) [60], анкилозирующего спондилита (Эрдес Ш. и соавт., 2016) [61].

Поскольку в развитии хронической боли при РЗ большое значение уделяется неврологическим нарушениям, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой развивает плодотворное сотрудничество с ведущими представителями российской неврологической школы – Яхно Н.Н., Алексеевым В.В., Парфеновым В.А., Левиным О.С., Даниловым А.Б. и др. Первым итогом совместной работы стала серия статей, в которых представлены новые данные о патогенезе хронической боли при РЗ и возможностях ее медикаментозной коррекции. Недавно по данной тематике была защищена докторская диссертация «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли» (Филатова Е.С.).

Принципиальное значение в патогенезе хронической боли при РЗ придается психоэмоциональным нарушениям. Эта важная тема на протяжении многих лет активно развивается научной группой Т.А. Лисициной вместе с сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского (Лисицина Т.А. и соавт., 2019) [62].

В настоящее время весьма актуальным стало обсуждение роли центральной сенситизации, нейропластических процессов, аутоиммунной дисфункции ноцицептивной системы и фибромиалгии в хронизации боли при РЗ и формировании недостаточного ответа на базисную противоревматическую терапию. Проводятся исследования влияния аутоантител, цитокинов и медиаторов

Хронология:	Конец XIX – начало XX века	30-40 гг. XX века	50-60 гг. XX века	70-90 гг. XX века	Конец XX – наши дни
Изучение проблем боли при РЗ:	Обезболивание – вспомогательная задача	Контроль боли как самостоятельная задача, неврогенная, психогенная боль при РЗ, «фиброзиты»	Строение и функции ноцицептивной системы, Концепция «не воспалительной» боли	Серия РКИ НПВП, МДСС, опиоидов; концепция лечения ФМ	Роль ЦС и психоэмоциональных нарушений, аутоиммунитет и боль, влияние ГИБП и иJAK на боль при ИВРЗ
Возможности контроля боли:	Салицилаты, Пиразолоновые производные, ФТЛ	Салицилаты (АСК), Пиразолоновые производные (включая метамизол и амидопирин), МА (локально и системно), опиоиды, денервация, ФТЛ	Салицилаты (АСК), Пиразолоновые производные (включая фенилбутазон), ЛИТ ГК и МА, ФТЛ	Широкий спектр «традиционных» НПВП, опиоиды (включая трамадол), антидепрессанты, миорелаксанты, МДСС, ЛИТ (включая ГлК), ФТЛ	Н-НПВП и коксибы, опиоиды, антидепрессанты, габапентиноиды, миорелаксанты, МДСС, ЛИТ, АКП, ФТЛ

Рис. 1. *Изучение проблемы боли при ревматических заболеваниях – хронология развития: РЗ – ревматические заболевания; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МДСС – медленнодействующие симптоматические средства; ФМ – фибромиалгия; ЦС – центральная сенситизация; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иJAK – ингибиторы янус-киназ (Janus kinase); ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ФТЛ – физиотерапевтическое лечение; АСК – ацетилсалициловая кислота; МА – местные анестетики; ЛИТ – локальная инъекционная терапия; ГК – глюкокортикоиды; ГлК – гиалуроновая кислота; н-НПВП – неселективные нестероидные противовоспалительные препараты; АКП – аутологичные клеточные препараты*

воспаления на элементы болевой системы; активно изучается анальгетический потенциал ГИБП и ингибиторов JAK, в т. ч. с использованием инновационных методов оценки работы ноцицептивной системы, таких как функциональная магнитно-резонансная томография [63–67]. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также принимает активное участие в этой работе. В качестве примера можно привести последние публикации в наиболее авторитетных ревматологических журналах, в которых представлены исследования влияния нового ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба на ряд параметров ПОСП [68, 69].

Следует отметить, что сложность проблемы контроля боли при РЗ была отмечена почти четверть века назад в совместной статье Е.Л. Насонова и В.А. Насоновой «Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога» (2000) [1]. Ключевые положения данной публикации абсолютно актуальны: «*Многообразие патофизиологических механизмов боли при ревматических заболеваниях определяет использование для ее подавления широкого спектра лекарственных средств, многие из которых не обладают собственно «анальгетической» активностью... Следует особо подчеркнуть, что хронический характер болей вынуждает пациентов принимать «анальгетики» непрерывно практически в течение всей жизни*».

Сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводят большую совместную научную и образовательную работу вместе с Российским обществом по изучению боли (РОИБ) [70]. Результатом сотрудничества ревматологов и экспертов «медицины боли» стало формирование междисциплинарных рекомендаций «Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус» (Насонов Е.Л. и соавт., 2016) [71].

В течение 2019–2021 гг. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выполнил фундаментальную научную тему «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции».

Таким образом, изучение проблемы хронической боли при РЗ и разработка методов ее эффективного контроля остаются одним из принципиальных направлений научного поиска российских ревматологов, объединяющего труды наших великих учителей и молодого поколения врачей и ученых XIX века (рис. 1).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Consilium medicum*. 2000;2(12):7-14. [Nasonov EL, Nasonova VA. Pharmacotherapy of pain: A view of the rheumatologist. *Consilium medicum*. 2000;2(12):7-14 (In Russ.)].
2. Duarte C, Ferreira RJO, Santos EJF, da Silva JAP. Treating-to-target in rheumatology: Theory and practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36(1):101735. doi: 10.1016/j.berh.2021.101735
3. Strand V. Patient-reported outcomes and realistic clinical endpoints for JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(3):193-205. doi: 10.1080/1744666X.2022.2049242
4. Kilic L, Erden A, Bingham CO 3rd, Gossec L, Kalyoncu U. The reporting of patient-reported outcomes in studies of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of 250 articles. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1300-1305. doi: 10.3899/jrheum.151177
5. Eulenburg A. Реальная энциклопедия медицинских наук. СПБ:Издание В.С. Эттингера;1896. [Eulenburg A. The real encyclopedia of medical sciences. Saint Petersburg:Izdanie V.S. Ettingera; 1896 (In Russ.)].
6. Strümpell A. Учебник частной патологии и внутренних болезней. Петроград:Практическая медицина;1916. [Strümpell A. Textbook of private pathology and internal diseases. Petrograd:Prakticheskaya meditsina;1916 (In Russ.)].
7. Вельяминов НА. Учение о болезнях суставов с клинической точки зрения. Ленинград:Государственное издательство;1924. [Velyaminov NA. Teaching about joint diseases from a clinical point of view. Leningrad:Gosudarstvennoe izdatelstvo;1924 (In Russ.)].
8. Judovich B, Nobel G. Relief of pain in osteoarthritis of the hip joint. *Am J Surg*. 1946;72:72. doi: 10.1016/0002-9610(46)90136-5
9. Brautigam H. Die Behandlung der schmerzhaften Arthrosis deformans des Hüftgelenkes durch Gelenkkapselentnervung [Treatment of painful arthrosis deformans of the hip joint by denervation of the joint capsule]. *Chirurg*. 1950;21(9):548-550.
10. Obletz BE. Relief of pain in osteo-arthritis of the hip by partial denervation of the hip joint. *Ann Rheum Dis*. 1948;7(4):255.
11. Slot G. Traumatic arthritis of the hip; Relief of pain by epidural injection. *Proc R Soc Med*. 1935;28(4):449-450.
12. Miller RD. Some recent advances in the symptomatic treatment of osteoarthritis. *Calif Med*. 1950;72(5):373-376.
13. Clark CJ. Psychological factors and pain in the assessment of rheumatoid therapy. *Ann Rheum Dis*. 1951;10(2):105-110. doi: 10.1136/ard.10.2.105
14. Kaplan EB. Pain in arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 1951;12(1):103-110.
15. Caven WR. Backache and fibrositis; A medical point of view. *Can Med Assoc J*. 1947;57(1):37-43.
16. Kelly M. The nature of fibrositis; The myalgic lesion and its secondary effects; A reflex theory. *Ann Rheum Dis*. 1945;5:1-7.
17. Ellman P, Shaw D. The “chronic rheumatic” and his pains; Psychosomatic aspects of chronic non-articular rheumatism. *Ann Rheum Dis*. 1950;9(4):341-357. doi: 10.1136/ard.9.4.341
18. Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgrad Med*. 1952;11(5):425-434. doi: 10.1080/00325481.1952.11694280
19. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;11(1): 151-171. doi: 10.1016/0049-0172(81)90096-2
20. Linke H. The medicinal therapy of rheumatoid arthritis with special reference to pain control. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1960;54:1299-1311.
21. Hart FD. Analgesics in rheumatic disorders. *Br Med J*. 1960;1(5181):1265-1266. doi: 10.1136/bmj.1.5181.1265
22. Тареев ЕМ. Внутренние болезни. М:Медгиз;1951. [Tareev EM. Internal diseases. Moscow:Medgiz;1951 (In Russ.)].
23. Нестеров АИ, Сигидин ЯА. Клиника коллагеновых болезней. М.:Медицина;1966. [Nesterov AI, Sigidin YaA. Clinic of collagen diseases. Moscow:Meditsina;1966 (In Russ.)].
24. Астапенко МГ, Пихлак ЭГ. Болезни суставов. М.:Медицина;1966. [Astapenko MG, Pikhlak EG. Joint diseases. Moscow:Meditsina;1966 (In Russ.)].
25. Balfourier A, Kolosnjaj-Tabi J, Luciani N, Carn F, Gazeau F. Gold-based therapy: From past to present. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(37):22639-22648. doi: 10.1073/pnas.2007285117
26. Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *Русский медицинский журнал*. 2000;9:372. [Nasonov EL.

50 years of the use of methotrexate in rheumatology. *Russian Medical Journal*. 2000;9:372 (In Russ.)].
27. Wilke WS, Biro JA, Segal AM. Methotrexate in the treatment of arthritis and connective tissue diseases. *Cleve Clin J Med*. 1987;54(4):327-338. doi: 10.3949/ccjm.54.4.327
28. Perl ER. Pain mechanisms: A commentary on concepts and issues. *Prog Neurobiol*. 2011;94(1):20-38. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.03.001
29. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;Suppl 6:121-126. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00145-1
30. Katz AM, Pearson CM, Kennedy JM. A clinical trial of indometacin in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1965;6:25-30. doi: 10.1002/cpt19656125
31. Boardman PL, Nuki G, Hart FD. Ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis and osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1967;26(6):560-561. doi: 10.1136/ard.26.6.560
32. Dürrigl T, Vitaus M, Pucar I, Miko M. Diclofenac sodium (Voltaren): Results of a multi-centre comparative trial in adult-onset rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 1975;3(3):139-144. doi: 10.1177/030006057500300301
33. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232-235. doi: 10.1038/newbio231232a0
34. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):101-116. [Karateev AE, Uspensky YuP, Pakhomova IG, Nasonov EL. A concise course of the history of NSAIDs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):101-116 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-718
35. Flohé L, Arend I, Cogal A, Richter W, Simon W. Klinische Prüfung der Abhängigkeitsentwicklung nach Langzeitapplikation von Tramadol [Clinical study on the development of dependency after long-term treatment with tramadol]. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(1a):213-217.
36. Dobi S. Mydocalm and muscle tone. *Ther Hung*. 1961;9:15-18.
37. Difrancesco A. Diazepam, a new tranquilizer. *Am J Psychiatry*. 1963;119:989-990. doi: 10.1176/ajp.119.10.989
38. Hehch PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24(8):181-197.
39. Hollander JL. Intra-articular hydrocortisone in arthritis and allied conditions; A summary of two years' clinical experience. *J Bone Joint Surg Am*. 1953;35-A(4):983-990.
40. Michotte L, Moens C. Attempted treatment of arthrotses with Rumalon. *J Belge Med Phys Rhumatol*. 1963;18:156-159.
41. Цветкова ЕС, Сигидин ЯА. Сравнительная эффективность новых антиревматических средств. *Терапевтический архив*. 1980;11:141-144. [Tsvetkova ES, Sigidin YaA. Comparative effectiveness of new antirheumatic drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 1980;11:141-144 (In Russ.)].
42. Насонова ВА, Сигидин ЯА, Трнавский К, Выкидал М. Фармакотерапия в ревматологии. М.:Медицина;1976. [Nasonova VA, Sigidin YaA, Trnavsky K, Vykidal M. Pharmacotherapy in rheumatology. Moscow:Meditsina;1976 (In Russ.)].
43. 10-й Европейский конгресс ревматологов: Тезисы докладов. М.;1983. [10th European Congress of Rheumatologists: Abstracts of the reports. Moscow;1983 (In Russ.)].
44. Насонова ВА, Астапенко МГ. Клиническая ревматология. Руководство для врачей, М.:Медицина;1989. [Nasonova VA, Astapenko MG. Clinical rheumatology. Guide for doctors. Moscow:Meditsina;1989 (In Russ.)].
45. Насонова ВА, Сигидин ЯА, Муравьев ЮВ. Исследование использования препарата Артротек для лечения ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 1995;67(1):34-38. [Nasonova VA, Sigidin YaA, Muravyev YuV. Investigation of the use of the drug Arthrotek for the treatment of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1995;67(1):34-38 (In Russ.)].
46. Цодиков ГВ, Денисов ЛН, Акимова ТФ. Акимова ЛИ, Минушкин ОН. Слизистая оболочка желудка при действии на нее противоревматических медикаментов – аспирина, индометацина, бруфена, преднизолона. *Вопросы ревматизма*. 1975;4:38-45. [Tsodikov GV, Denisov LN, Akimova TF, Akimova LI, Minushkin ON. Gastric mucosa under the action of anti-rheumatic medications – aspirin, indomethacin, brufen, prednisolone. *Voprosy revmatizma*. 1975;4:38-45 (In Russ.)].
47. Насонова ВА. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии*. 1994;3(1):7-10. [Nasonova VA. Gastropathies associated with taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1994;3(1):7-10 (In Russ.)].
48. Насонов ЕЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М.:Анко;2000. [Nasonov EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (prospects for use in medicine). Moscow:Anko;2000 (In Russ.)].
49. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 1):1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
50. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Гукасян ДА, Денисов ЛН. Залдиар (трамадол/ацетаминофен) в лечении хронической боли при остеоартрозе. *Consilium medicum*, 2007;9(12):34-38 [Ananyeva LP, Starovoitova MN, Desinova OV, Gukasyan DA, Denisov LN. Zaldiar (tramadol/acetaminophen) in the treatment of chronic pain in osteoarthritis. *Consilium medicum*. 2007;9(12):34-38 (In Russ.)].
51. Эрдес Ш, Виноградова И, Большакова Т, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ. Эффективность катадолона (флупиртина) у пациентов с болями в нижней части спины. *Врач*. 2007;5:56-59. [Erdes Sh, Vinogradova I, Bolshakova T, Galushko EA, Zotkin EG. The effectiveness of catadolone (flupirtin) in patients with lower back pain. *Vrach*. 2007;5:56-59 (In Russ.)].
52. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Эрдес Ш, Филатова ЕГ. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):631-635. [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, Erdes S, Filatova EG. Analysis of pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):631-635 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635
53. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Сухарева МЛ, Лила АМ, Иванов АВ, Основина ИП, и др. Оценка эффективности и безопасности магнитотерапии при остеоартрите. Результаты многоцентрового слепого плацебо контролируемого исследования КОСМО (Клиническая Оценка Современной Магнитотерапии при Остеоартрите). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):55-61 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Sukhareva ML, Lila AM, Ivanov AV, Osnovina IP, et al. Evaluation of the efficiency and safety of magnet therapy for osteoarthritis. Results of the multicenter blind placebo-controlled study COSMO (Clinical Evaluation of Current Magnet Therapy for Osteoarthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):55-61 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2020-55-61
54. Karateev A, Polishchuk E, Fesyun A, Konchugova T, Filatova E, Amirdzhanova V, et al. Magnetic therapy in acute and subacute non-specific back pain: Results of an open multicenter study. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(3):10686. doi: 10.4081/ejtm.2022.10686

55. Астапенко МГ, Павлов ВП. Пункция суставов и внутрисуставное введение стероидных гормонов (в практике терапевта). М.:Медицина;1973. [Astapenko MG, Pavlov VP. Joint puncture and intra-articular administration of steroid hormones (in the practice of a therapist). Moscow:Meditsina;1973 (In Russ.)].
56. Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):560-569. [Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR. Comparing the efficacy of hyaluronic acid products with various molecular weights as mono and combined with chondroitin sulfate regimens in treatment of patients with stage I–III knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):560-569 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-560-569
57. Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Лила АМ. Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, по данным 6-месячного открытого клинического исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):570-576. [Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov MA, Byalik EI, Makarov SA, Lila AM. Comparison of the effectiveness of subacromial administration of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in chronic shoulder pain caused by damage to the tendons of the rotator cuff muscles according to a 6-month open clinical study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):570-576 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2020-570-576
58. Чичасова НВ. Первичная фибромиалгия: Клинические проявления, диагностика и лечение. *Терапевтический архив*. 1994;11:89-93. [Chichasova NV. Primary fibromyalgia: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 1994;11:89-93 (In Russ.)].
59. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
60. Каратеев ДЕ. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. *Лечащий врач*. 2007;2:40-46. [Karateev DE. Modern drug therapy of rheumatoid arthritis. *Lechashii vrach*. 2007;2:40-46 (In Russ.)].
61. Филатова ЕС, Эрдес Ш, Филатова ЕГ. Дифференциальная диагностика воспалительной и механической боли в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(6):104-108. [Filatova ES, Erdes Sh, Filatova EG. Differential diagnosis between mechanical and inflammatory lower back pain, therapy options. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(6):104-108 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201611661104-108
62. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Зелтынь АЕ, и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: Результаты пятилетнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):8-18. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltyn AE, et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of five-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):8-18 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000207
63. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001
64. 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
65. Lacagnina MJ, Heijnen CJ, Watkins LR, Grace PM. Autoimmune regulation of chronic pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):905. doi: 10.1097/PR9.0000000000000905
66. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Dec 7;keac671. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
67. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
68. Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зонова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebocontrolled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
69. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
70. Яхно НН (ред.). Боль. Практическое руководство. М.:МЕДпресс-информ;2022. [Yakhno NN (ed.). Pain. Practical guide. Moscow:MEDpress-inform;2022 (In Russ.)].
71. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alexeeva LI, Barinov AN, Barulin AE, et al. General principles of treatmet for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265

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

Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальные вопросы (по материалам рекомендаций ACR)

Б.С. Белов[1], Н.В. Муравьева[1], Е.Л. Насонов[1,2]

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

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

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

Поступила 14.01.2023
Принята 21.02.2023

В современной ревматологии коморбидные инфекции оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящей статье проанализированы рекомендации по вакцинации больных ИВРЗ, предложенные в 2022 г. экспертами Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением различных инфекций у больных ИВРЗ. Подчеркивается, что решение о приостановке применения препарата до или после вакцинации должно быть принято с учетом имеющегося ИВРЗ, его активности и риска вакциноуправляемой инфекции. Ключевым компонентом любой стратегии вакцинации (особенно для условных рекомендаций) является принятие решений совместно с пациентом. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.
Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, грипп, пневмония, герпес-вирусные инфекции, вирус папилломы человека, желтая лихорадка, вакцинация, рекомендации
Для цитирования: Белов БС, Муравьева НВ, Насонов ЕЛ. Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальные вопросы (по материалам рекомендаций ACR). *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):151–157.

VACCINATION FOR RHEUMATIC DISEASES: CURRENT ISSUES (BASED ON ACR GUIDELINES)

Boris S. Belov[1], Natalia V. Muravyeva[1], Evgeny L. Nasonov[1,2]

In modern rheumatology, comorbid infections have a significant impact on morbidity and mortality, especially in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). One of the ways to solve this problem is the study and active use of various vaccines. This article analyzes the recommendations for vaccination of patients with acute respiratory infections, proposed in 2022 by experts of the American College of Rheumatology (ACR). The safety and immunogenicity of vaccination associated with the prevention of various infections in patients with IVR are discussed. It is emphasized that the decision to suspend taking the drug before or after vaccination should be made taking into account the existing IIRD, its activity and the risk of vaccine-controlled infection. A key component of any vaccination strategy (especially for conditional recommendations) is decision-making together with the patient. The main directions of future research on the problem under consideration are outlined.
Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, influenza, pneumonia, herpesvirus infections, human papillomavirus, yellow fever, vaccination, recommendations
For citation: Belov BS, Muravyeva NV, Nasonov EL. Vaccination for rheumatic diseases: Current issues (based on ACR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):151–157 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-151-157

В современном мире инфекционные болезни составляют 65% от общего числа регистрируемых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфекции в XXI веке обновляются, увеличиваются и стремятся к доминирующему положению в структуре общей патологии, а также являются причиной тяжелых осложнений.

В ревматологии достаточно сложную задачу представляет собой борьба с коморбидной инфекцией (КИ), нередко осложняющей течение многих иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) из-за нарушения иммунного статуса, обусловленного как фоновой болезнью, так и применением иммуносупрессивных препаратов. Одним из путей решения данной проблемы представляется создание, совершенствование и активное внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время, несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных ревматологических ассоциаций, многие практикующие врачи продолжают рассматривать ИВРЗ как противопоказание для вакцинации, опасаясь обострения основного заболевания.

В январе 2023 г. на сайте Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) были опубликованы новые рекомендации по вакцинации пациентов с ИВРЗ (табл. 1) [1]. Как подчеркивается в преамбуле, в соответствии с практикой ACR, рекомендация рассматривается как настоятельная («strong»), если комитет экспертов полностью уверен в том, что польза от вмешательства явно перевешивает вред (или наоборот). Условная («conditional») рекомендация обозначает неопределенность в отношении баланса пользы и вреда, в частности, когда качество доказательств низкое или очень низкое или когда ожидается, что затраты повлияют на решение. Кроме того,

при подготовке настоящих рекомендаций авторы руководствовались следующими принципами: 1) иммунизацию пациентов с ИВРЗ указанными вакцинами следует выполнять, как только это становится возможным; 2) данное руководство дополняет рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices) [2] и Американской академии педиатрии [3]; 3) решение о приостановке применения препарата до или после вакцинации должно быть принято с учетом имеющегося ИВРЗ, его активности и риска вакциноуправляемой инфекции; 4) ключевым компонентом любой стратегии вакцинации (особенно для условных рекомендаций) является принятие решений совместно с пациентом.

Ниже будут прокомментированы основные положения указанного документа.

Таблица 1. *Расширенные показания для вакцинации пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию**

Вакцинация против гриппа:
– для пациентов с ИВРЗ в возрасте от 18 до 65 лет и старше, получающих иммуносупрессивные препараты, **условно** рекомендуется проводить иммунизацию высокодозной или адъювантной вакциной против гриппа вместо обычной противогриппозной вакцинации.
Пневмококковая вакцинация:
– для пациентов с ИВРЗ в возрасте <65 лет, получающих иммуносупрессивные препараты, **настоятельно** рекомендуется пневмококковая вакцинация.
Рекомбинантная вакцина против герпесвируса человека 3-го типа (VZV, varicella zoster virus):
– для пациентов с ИВРЗ старше 18 лет, получающих иммуносупрессивные препараты, **настоятельно** рекомендуется введение рекомбинантной вакцины против VZV.
Вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ):
– для пациентов с ИВРЗ в возрасте 26–45 лет, получающих иммуносупрессивные препараты и не вакцинированных ранее, **условно** рекомендуется вакцинация против ВПЧ.
Следует ли приостанавливать лечение иммуносупрессивными препаратами при использовании неживой инактивированной вакцины для повышения ее иммуногенности с учетом того, что временная отмена лекарств может быть связана с обострением болезни:
– пациентам с ИВРЗ **условно** рекомендуется отмена метотрексата в течение 2 нед. после вакцинации против гриппа, если позволяет активность заболевания;
– пациентам с ИВРЗ **условно** рекомендуется продолжение терапии иммуносупрессивными препаратами, кроме метотрексата, во время вакцинации против гриппа;
– пациентам с ИВРЗ **условно** рекомендуется продолжение терапии иммуносупрессивными препаратами во время иммунизации иными (кроме гриппозных) неживыми инактивированными вакцинами.
Сроки вакцинации пациентов, получающих ритуксимаб (РТМ), с целью достижения максимальной эффективности вакцины:
– для пациентов с ИВРЗ, получающих РТМ, **условно** рекомендуется проводить иммунизацию против гриппа по графику (перед эпидсезоном), а не откладывать вакцинацию до следующего введения РТМ;
– для пациентов с ИВРЗ, получающих РТМ, **условно** рекомендуется отложить вакцинацию неживыми инактивированными вакцинами, кроме вакцины против гриппа, до следующего введения РТМ, а также отложить введение РТМ на 2 недели после вакцинации.
Следует ли вводить неживые инактивированные вакцины пациентам, получающим глюкокортикоиды (ГК), или отложить вакцинацию на более поздний срок, чтобы повысить иммуногенность вакцины:
– для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону ≤10 мг в день, **настоятельно** рекомендуется введение любых неживых инактивированных вакцин;
– для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону >10, но <20 мг в день, **условно** рекомендуется введение любых неживых инактивированных вакцин;
– для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону ≥20 мг в день, **условно** рекомендуется проведение вакцинации против гриппа;
– для пациентов с ИВРЗ, которые принимают ГК в эквиваленте по преднизолону ≥20 мг в день, **условно** рекомендуется отложить вакцинацию неживыми инактивированными вакцинами, кроме вакцины против гриппа, до тех пор, пока доза не будет снижена до <20 мг в день.
Следует ли отложить вакцинацию у пациентов с высокой активностью заболевания, чтобы повысить иммуногенность вакцины и/или избежать ухудшения течения болезни:
– для пациентов с ИВРЗ **условно** рекомендуется введение неживых инактивированных вакцин независимо от активности заболевания.
Тактика иммуносупрессивной терапии на момент иммунизации живой аттенуированной вакциной с целью избежать вакцино-ассоциированных инфекций:
– для пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивные препараты, **условно** рекомендуется отложить введение живых аттенуированных вакцин;
– для пациентов с ИВРЗ **условно** рекомендуется приостановить терапию иммуносупрессивными препаратами в течение соответствующего периода до и 4 недель после иммунизации живой аттенуированной противовирусной вакциной при необходимости введения последней.
Когда вводить ротавирусную вакцину младенцам с антенатальным воздействием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) во втором и/или третьем триместре беременности:
– для новорожденных/младенцев с антенатальным воздействием ингибиторов фактора некроза опухоли (иФНО) α во втором и/или третьем триместре беременности **условно** рекомендуется введение живой аттенуированной ротавирусной вакцины в течение первых 6 месяцев жизни;
– для новорожденных/младенцев с антенатальным воздействием РТМ во втором и/или третьем триместре беременности **условно** рекомендуется введение живой аттенуированной ротавирусной вакцины после достижения 6-месячного возраста.
Следует ли делать несколько прививок пациентам с ИВРЗ в один и тот же день:
– для пациентов с ИВРЗ **условно** рекомендуется делать несколько прививок в один и тот же день.

Примечание: ** – рекомендации по вакцинации против COVID-19 изложены в отдельной публикации [4]; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; VZV – герпесвирус человека 3-го типа (varicella zoster virus); ВПЧ – вирус папилломы человека; РТМ – ритуксимаб; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α*

Комментарии

По данным Шведского национального регистра [5], в течение одного эпидемического сезона риски госпитализации или летального исхода в связи с гриппом среди пациентов, получающих противоревматическую терапию по поводу воспалительных заболеваний суставов, превышали таковые в общей популяции в 1,44 и 2,63 раза соответственно. Поэтому вакцинация против гриппа является важной составляющей ведения больных ИВРЗ. В частности, в исследовании, выполненном в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показана высокая профилактическая эффективность и достаточная безопасность инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных ИВРЗ [6]. В высокодозной гриппозной вакцине концентрация антигенов в 4 раза превышает стандартную дозу. В двух рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) при высокодозной вакцинации выявлены более высокие уровни сероконверсии по сравнению со стандартными дозами вакцины при аналогичных показателях безопасности [7, 8]. «Любая гриппозная вакцина лучше, чем ее отсутствие, а вакцинация против гриппа «сегодня» предпочтительнее ее отсрочки» [1]. Поэтому при невозможности высокодозной иммунизации следует ввести стандартную дозу гриппозной вакцины. Адъювантная трех- или четырехвалентная вакцина против гриппа содержит стандартную дозу и адъювант, индуцирующий выраженную продукцию антител без необходимости введения более высокой дозы антигена. Однако, на наш взгляд, большая реактогенность данных вакцин заставляет достаточно сдержанно относиться к рекомендации по их применению у больных ИВРЗ, как минимум, по двум причинам. Во-первых, в литературе отсутствуют данные о результатах крупномасштабных исследований, посвященных изучению эффективности и (что важно!) безопасности адъювантных гриппозных вакцин у больных ИВРЗ. Во-вторых, за последнее десятилетие в ряде публикаций сообщалось, что вакцины, содержащие адъювант (в частности, алюминий), могут иногда ассоциироваться с серьезными иммунологическими неблагоприятными реакциями, включая аутоиммунные заболевания [9].

Пациенты с ИВРЗ, особенно принимающие иммунодепрессанты, подвергаются повышенному риску пневмококковой инфекции. По данным исследования, выполненного в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, пневмония была наиболее частой серьезной КИ и встречалась среди больных РА в 62,9% случаев, системной склеродермией (ССД) – в 62,5%, системной красной волчанкой (СКВ) – в 61,9% [10]. В соответствии с рекомендациям ACIP, вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 15-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-15)[1], после которой не менее чем с 8-недельным интервалом может быть введена 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23) [11]. Согласно Российским федеральным клиническим рекомендациям [12], первоначальная вакцинация выполняется ПКВ-13; ППВ-23 вводится через ⩾8 недель; вторая доза ППВ-23 – через 5 лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического профиля весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения его целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных ИВРЗ на фоне проводимой терапии, о чем уже сообщалось ранее [13]. В то же время эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) полагают, что «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость» [14]. Следует отметить, что в настоящее время в США одобрена 20-валентная ПКВ [15], которая предназначена для однократного введения и в ближайшем будущем, вероятно, позволит отказаться от схемы бустерной вакцинации, предусматривающей использование двух последовательных инъекций, по крайней мере у взрослых.

Пациенты с такими ИВРЗ, как СКВ и РА, подвержены более высокому риску опоясывающего герпеса (HZ, herpes zoster), чем пожилые люди, для которых рекомендована вакцинация против герпесвируса человека 3-го типа (VZV, varicella zoster virus) [16]. По данным сотрудников Торонтского университета, при обследовании когорты из 422 больных СКВ у 83 зарегистрированы явления HZ. 35,4% больных сообщили о развитии HZ в течение первых трех лет от момента постановки диагноза СКВ, 14,6% — через 6–10 лет, 50% – более чем через 10 лет. Большинству пациентов (84,2%) никогда не проводилась противогерпетическая вакцинация [17]. В доступной литературе не выявлено публикаций, посвященных использованию рекомбинантной VZV-вакцины у больных ИВРЗ в возрасте до 50 лет. Однако было показано, что она безопасна и эффективна у пациентов с иммуносупрессией, перенесших трансплантацию почки [18], аутологичных стволовых клеток [19], и у больных гемобластозами, многие из которых были моложе 50 лет. ACIP рекомендует вводить рекомбинантную вакцину против VZV лицам старше 18 и моложе 50 лет с иммунодефицитом, а также населению в возрасте ⩾50 лет [20]. В ретроспективном исследовании продемонстрированы ассоциированные с вакцинацией легкие обострения заболевания у некоторых ревматологических пациентов, принимавших ГК, в связи с чем авторы делают вывод о целесообразности введения данной вакцины в неактивной фазе болезни [21].

Пациентки, принимающие иммунодепрессанты, могут подвергаться повышенному риску дисплазии шейки матки и рака шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [22, 23]. В двух исследованиях, включавших молодых пациенток с СКВ, продемонстрировано, что вакцина против ВПЧ была иммуногенной и безопасной [24, 25]. ACIP рекомендует вакцинацию против ВПЧ для лиц в возрасте 11–26 лет. Для людей в возрасте 26–45 лет, которые ранее не были вакцинированы, ACIP рекомендует вакцинацию против ВПЧ на основе совместного принятия решений [2]. Преимущества вакцинации после 45 лет уменьшаются из-за большей вероятности предыдущего контакта с ВПЧ.

Как указывалось выше, в некоторых ситуациях оправдано временное прекращение приема препарата до или после введения вакцины с целью повышения иммуногенности последней. Однако в каждом случае

[1] ПКВ-15 не зарегистрирована в РФ.

вопрос о приостановке лечения решается индивидуально. Так, в наблюдательных исследованиях показано, что метотрексат существенно снижает (но не блокирует полностью) ответ на вакцинацию против гриппа [26, 27], тогда как временная отмена препарата существенно снижает его влияние на иммуногенность указанной вакцины [28, 29]. Решение о целесообразности прекращения приема метотрексата на время вакцинации от гриппа принимается ревматологом только после оценки риска обострения заболевания и обсуждения с пациентом. Эксперты ACR обращают внимание на то, чтобы врачи общей практики (терапевты, педиатры) исходно сами назначали вакцинацию против гриппа таким пациентам (чтобы не упустить время), а затем консультировали их у ревматолога на предмет целесообразности временной отмены метотрексата. В отношении плановой вакцинации против гриппа, выполняемой перед предполагаемым эпидемическим сезоном на фоне применения других иммуносупрессивных препаратов (включая ритуксимаб (РТМ)), каких-либо фиксированных ограничений не предусматривается. Показано, что при назначении иных инактивированных вакцин (кроме гриппозных) большинство базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) оказывают вариабельное воздействие на постиммунизационный ответ, однако у большинства пациентов достигается удовлетворительный результат. В то же время такая вакцинация должна быть назначена до начала лечения РТМ, который обладает выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 5–6 мес. после очередного введения РТМ, но не ранее чем за 2–4 нед. до следующей инфузии.

Учитывая важность своевременной вакцинации против гриппа, рекомендуется проводить данную процедуру пациентам с ИВРЗ независимо от суточной дозы ГК. В отношении других инактивированных вакцин была дана условная рекомендация отложить их применение до тех пор, пока доза ГК не будет составлять <20 мг/сут. с целью максимизации поствакцинального ответа и эффективности вакцины.

В подавляющем большинстве работ, в т. ч. в исследованиях, выполненных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показано, что активность заболевания не влияет на иммуногенность инактивированных вакцин, а последние, в свою очередь, не оказывают какого-либо воздействия на течение ИВРЗ [30–33]. Поэтому иммунизация указанными вакцинами может быть назначена в активной фазе болезни при условии проведения адекватной противоревматической терапии.

В двух обсервационных исследованиях, включавших пациентов с ИВРЗ, которые принимали только стандартные БПВП и/или преднизолон в дозе <20 мг в день на момент вакцинации против желтой лихорадки, случаев развития активной инфекции не наблюдалось [34, 35]. Аналогичным образом, в ретроспективном когортном исследовании, включавшем пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, принимавших метотрексат и вакцинированных против кори, эпидемического паротита и краснухи, ни у одного из них не развилась инфекция, обусловленная вакциной [36]. В крупном РКИ, включавшем пациентов с ИВРЗ, принимавших иФНО-α, которым была введена живая аттенуированная VZV-вакцина, случаев заражения герпес-вирусной инфекцией ни в группе вакцинированных, ни в группе плацебо в течение 1 года наблюдения не выявлено [37].

Несмотря на то, что имеющиеся данные позволяют считать приемлемой безопасность БПВП и иФНО-α во время вакцинации живой аттенуированной вакциной, общее число таких пациентов с ИВРЗ невелико. Поэтому комитет экспертов ACR условно рекомендовал не вводить живые аттенуированные вирусные вакцины пациентам, получающим иммуносупрессивные препараты. Для пациентов, которым действительно необходимо введение живых аттенуированных вакцин по эпидемическим показаниям, конкретные рекомендации по применению иммуносупрессивных препаратов во время вакцинации приведены в таблице 2.

Таблица 2. *Интервалы между введением препаратов на момент иммунизации больных ИВРЗ живыми аттенуированными вакцинами*

Препараты	Сроки задержки приема препаратов	
	До вакцинации	После вакцинации
ГК[1]	4 недели	4 недели
Метотрексат, азатиоприн[2]	4 недели	4 недели
Лефлуномид, микофенолата мофетил, ингибиторы кальциневрина, циклофосфамид *per os*	4 недели	4 недели
Ингибиторы Янус-киназ	1 неделя	4 недели
Ингибиторы ФНО-α, ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23, BAFF/BLyS	1 междозовый интервал[3]	4 недели
Ингибиторы ИЛ-6	1 междозовый интервал[4]	4 недели
Ингибиторы ИЛ-1: анакинра, рилонацепт, канакинумаб	1 междозовый интервал[4]	4 недели
Абатацепт	1 междозовый интервал[3]	4 недели
Анифролумаб	1 междозовый интервал[3]	4 недели
Циклофосфамид в/в	1 междозовый интервал[3]	4 недели
РТМ	6 месяцев	4 недели
Иммуноглобулин для инфузий[5]:		
– 300–400 мг/кг	8 месяцев	4 недели
– 1 г/кг	10 месяцев	4 недели
– 2 г/кг	11 месяцев	4 недели

Примечание: *ГК – глюкокортикоиды; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; BAFF – фактор активации В-клеток (B cell activating factor); BLyS – стимулятор В-лимфоцитов (B lymphocyte stimulator); [1] – для пациентов, принимающих ГК в дозе <20 мг/сут. в эквиваленте по преднизолону (<2 мг/кг/сут. для пациентов с массой тела <10 кг) или альтернирующую терапию ГК (что соответствует т. н. «иммуносупрессии низкого уровня» [3, 38], указанное лечение может быть продолжено при условии, что вакцинация крайне необходима, а риск обострения заболевания или развития недостаточности надпочечников при прерывании приема ГК высокий; [2] – для пациентов, принимающих метотрексат в дозе ≤0,4 мг/кг/нед. или азатиоприн ≤3 мг/кг/сут. («иммуносупрессия низкого уровня» [3, 38]), время задержки приема препарата может быть сокращено, если вакцинация крайне необходима, а риск обострения заболевания при прерывании приема иммуносупрессивных препаратов высокий; [3] – для препаратов с числом междозовых интервалов >1 следует выбирать самый длительный интервал (например, выполнять подкожное введение адалимумаба через 2 нед., хотя его можно вводить еженедельно или каждые 2 нед.); [4] – у детей с аутовоспалительными заболеваниями или системным ювенильным идиопатическим артритом, у которых риск обострения заболевания при отсрочке введения ГИБП очень высок, можно рассмотреть возможность сокращения интервала, если иммунизация живой ослабленной вакциной крайне необходима; [5] – рекомендация задержки введения препарата перед вакцинацией направлена на повышение эффективности вакцины, а не безопасности; в некоторых ситуациях, например, во время вспышки кори, более ранняя вакцинация была бы предпочтительнее отсрочки*

Для стандартных БПВП 4-недельный перерыв в лечении выбран с целью подчеркнуть повышенную продолжительность их действия, однако прямых доказательств оптимального времени задержки нет. Для большинства ГИБП рекомендуется выдерживать 1 междозовый интервал перед введением живой аттенуированной вакцины.

Рекомендуемая 4-недельная задержка приема иммуносупрессивных препаратов после иммунизации живой аттенуированной вакциной является в определенной степени приблизительной. Как правило, продолжительность виремии (т. е. циркуляции в кровотоке живого вируса) после введения живой ослабленной вакцины составляет 2 недели, хотя у некоторых пациентов она может быть и дольше. Виремия является более продолжительной после первичной вакцинации, чем после повторных прививок [39]. Время отсрочки приема лекарств после вакцинации может быть сокращено, если высок риск обострения заболевания без приема иммуносупрессивных препаратов.

В соответствии с рекомендацией ACIP, лица, совместно проживающие с пациентами с ослабленным иммунитетом, должны получать все соответствующие возрасту вакцинации (за исключением оспы), чтобы избежать заболеваний, предотвращаемых с помощью вакцин. ACIP также отмечает, что никаких особых мер предосторожности не требуется, за исключением случаев развития у кого-либо из домочадцев сыпи после VZV-вакцинации. В данном случае пациентам следует избегать прямого контакта с этим лицом до полной регрессии сыпи. Также членам семьи настоятельно рекомендуется мыть руки после смены подгузника младенцу, недавно получившему ротавирусную вакцину [40].

Курс вакцинации против ротавируса состоит из трех доз, которые обычно вводятся через 2, 4,5 и 6 месяцев. В трех обсервационных исследованиях с участием 58 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ГИБП (в большинстве случаев – иФНО-α) и получивших живые ротавирусные вакцины, явных неблагоприятный реакций не выявлено [41–43]. Однако в грудном молоке пациенток, пролеченных инфликсимабом, препарат был выявлен в минимальных концентрациях [44].

В литературе отсутствуют данные о влиянии внутриутробного воздействия РТМ на возможность развития поствакцинальных инфекций у младенцев. РТМ представляет собой химерную молекулу IgG1κ, которая может проникать через плаценту, вызывая выраженное снижение или абсолютную деплецию В-лимфоцитов у новорожденных, которые внутриутробно подвергались воздействию этого препарата во втором или третьем (но не первом) триместре. В то же время сообщается о восстановлении количества В-клеток у этих младенцев в течение 6 месяцев после рождения [45]. Принимая во внимание выраженное снижение поствакцинального ответа у взрослых, получавших РТМ [46, 47], маловероятно, что младенцы, подвергшиеся внутриутробному воздействию этого препарата, отреагируют на вакцинацию в течение первых 6 месяцев жизни. Хотя отсроченное введение ротавирусной вакцины имело связь с повышенным риском инвагинации кишечника, это осложнение остается довольно редким [48].

После родов большинство пациенток с ИВРЗ обращаются за получением рекомендаций по вакцинации детей к педиатру общей практики, а не к врачу-ревматологу. При этом педиатры могут не знать о влиянии внутриутробного воздействия лекарств на безопасность и иммуногенность вакцины. Поэтому рекомендации относительно вакцинации младенцев против ротавируса после внутриутробного воздействия либо иФНО-α, либо РТМ следует обсудить с беременной пациенткой с ИВРЗ до родов. В частности, беременная пациентка должна быть проинформирована о том факте, что лекарства, проникающие через плаценту, могут повлиять на график вакцинации ее будущего ребенка.

В настоящее время выполнение >1 вакцинации в один день является обычной практикой, которая поддерживается Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), чтобы избежать упущенной возможности иммунизации [49]. Однако в связи с вероятностью потенцирования реактогенности, которое может привести к обострению ИВРЗ, комитет экспертов ACR счел необходимым, чтобы по этому вопросу решение принималось совместно с пациентом. По нашему мнению, если позволяет эпидемическая ситуация, для больных ИВРЗ представляется целесообразным раздельное введение вакцин с интервалом в 2–4 недели. Подобный подход позволит снизить реактогенность и более точно идентифицировать причину возможных поствакцинальных нежелательных явлений.

Заключение

Таким образом, членами экспертной группы ACR представлено руководство по вакцинопрофилактике наиболее значимых инфекций у больных ИВРЗ на сегодняшний день. Эксперты подчеркивают, что соблюдение данных рекомендаций является добровольным, а окончательное решение относительно их применения должно приниматься лечащим врачом в свете индивидуальных особенностей каждого пациента. Настоящие рекомендации подлежат периодическому пересмотру по мере накопления новых данных. По мнению экспертов ACR, основные направления дальнейших исследований заключаются в следующем: 1) стандартизация дизайна испытаний и показателей результатов при оценке эффективности и длительности ответа на все вакцины во всех возрастных группах; 2) оценка безопасности первичной и бустерной вакцинации живыми аттенуированными вирусными вакцинами у детей, принимающих метотрексат и/или ГИБП; 3) оценка иммуногенности и безопасности стандартной, высокодозной и адъювантной вакцинации против гриппа, рекомбинантной вакцины против VZV, а также первичной и бустерной вакцинации против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, принимающих иммунодепрессанты; 4) проведение РКИ для проверки безопасности и эффективности применения БПВП/ГИБП во время вакцинации.

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. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386
2. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recommendations.html (Accessed: 10th January 2023).
3. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R (eds). Red book: 2021–2024 report of the Committee on Infectious Diseases; 32nd ed. Itasca (IL):American Academy of Pediatrics;2021.
4. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(1):E1-E16. doi: 10.1002/art.42372
5. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Askling J. Influenza outcomes in patients with inflammatory joint diseases and DMARDs: How do they compare to those of COVID-19? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):433-439. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221461
6. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, Erdes S, Dubinina T, Lukina G, et al. Assessment of efficacy and safety of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):1060-1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1500
7. Stapleton JT, Wagner N, Tuetken R, Bellamy AR, Hill H, Kim S, et al. High dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-alpha inhibitor therapy and healthy controls: Results of the DMID 10-0076 randomized clinical trial. *Vaccine.* 2020;38(23):3934-3941. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.002
8. Colmegna I, Useche ML, Rodriguez K, McCormack D, Alfonso G, Patel A, et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: A randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;1:14-23. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30094-3
9. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol.* 2019;203:1-8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007
10. 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
11. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccine timing for adults. 2022. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf. (Accessed: 10th January 2023).
12. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН, Белевский АС, Биличенко ТН, Демко ИВ, и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019;29(1):19-34. [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, Belevskiy AS, Bilichenko TN, Demko IV, et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19-34 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
13. 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
14. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
15. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm?s_cid=mm7104a1_w (Accessed: 10th January 2023).
16. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: Implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2328-2337. doi: 10.1002/art.39670
17. Kwan A, Rayes HA, Lazova T, Anderson N, Bonilla D, Su J, et al. Herpes zoster in SLE: Prevalence, incidence and risk factors. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000574. doi: 10.1136/lupus-2021-000574
18. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al.; Z-041 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: A phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2020;70(2):181-190. doi: 10.1093/cid/ciz177
19. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(2):123-133. doi: 10.1001/jama.2019.9053
20. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al.; Zoster-039 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: A phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X
21. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: A retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology.* 2021;60(11):5149-5157. doi: 10.1093/rheumatology/keab139
22. Feldman CH, Liu J, Feldman S, Solomon DH, Kim SC. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus.* 2017;26(7):682-689. doi: 10.1177/0961203316672928
23. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Karlson EW, Katz JN, Feldman S, et al. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in rheumatoid arthritis: A cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2106-2113. doi: 10.1002/art.39689
24. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine.* 2017;35(20):2642-2646. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001
25. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):659-664. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393
26. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – A prospectively controlled vaccination study.

Rheumatology (Oxford). 2012;51(4):695-700. doi: 10.1093/rheumatology/ker389
27. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: Implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2144-2147. doi: 10.1136/ard.2011.152983
28. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1559-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211128
29. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222
30. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН, Тарасова ГМ, Новиков АА, Каратеев ДЕ, и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;6:674-680. [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, Tarasova GM, Novikov AA, Karateev DE, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674-680 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
31. 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
32. Тарасова ГМ, Белов БС, Черкасова МВ, Асеева ЕА, Решетняк ТМ, Попкова ТВ, и др. Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной пациентов с системной красной волчанкой, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(36):6-12. [Tarasova GM, Belov BS, Cherkasova MV, Aseyeva YeA, Reshetnyak TM, Popkova TV, et al. Immunization with 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus receiving combined immunosuppressive therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(36):6-12 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-36-6-12
33. Tarasova G, Egorova O, Reshetnyak T, Belov B. Tolerability and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic vasculitis, preliminary results. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(Suppl 1):1435. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1487
34. Valim V, Machado KLLL, Miyamoto ST, Pinto AD, Rocha PCM, Serrano EV, et al. Planned yellow fever primary vaccination is safe and immunogenic in patients with autoimmune diseases: A prospective non-interventional study. *Front Immunol*. 2020;11:1382. doi: 10.3389/fimmu.2020.01382
35. Wieten RW, Jonker EF, Pieren DK, Hodiamont CJ, van Thiel PP, van Gorp EC, et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccines receiving immunosuppressive medication. *Vaccine*. 2016;34(10):1247-1251. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.037
36. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijs EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1384-1387. doi: 10.1136/ard.2006.063586
37. Curtis JR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Bassler J, Deodhar A, Ford TL, et al. The safety and immunologic effectiveness of the live varicella-zoster vaccine in patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):1510-1518. doi: 10.7326/M20-6928
38. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-e100. doi: 10.1093/cid/cit684
39. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):50-74. doi: 10.1177/1203475418811335
40. Centers for Disease Control and Prevention. Altered immunocompetence. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/immunocompetence.html (Accessed 10th January 2023).
41. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):99-105. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.041
42. Chiarella-Redfern H, Lee S, Jubran B, Sharifi N, Panaccione R, Constantinescu C, et al. Suboptimal vaccination administration in mothers with inflammatory bowel disease and their biologic-exposed infants. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):79-86. doi: 10.1093/ibd/izab033
43. Lee KE, Jung SA, Park SH, Moon CM, Shim SY, Kim ES, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy to pregnant inflammatory bowel disease women and their children's immunity. *Intest Res*. 2019;17(2):237-243. doi: 10.5217/ir.2018.00071
44. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Eliakim R, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):555-558. doi: 10.1016/j.crohns.2011.05.006
45. Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):239-256. doi: 10.1586/14760584.2016.1115351
46. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29(8):1643-1648. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.072
47. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):40-47. doi: 10.1111/cei.12390
48. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(15):255-262. doi: 10.3238/arztebl.2017.0255
49. Centers for Disease Control and Prevention. Timing and spacing of immunobiologics. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html#:_:text=Two%20or%20more%20injectable%20or,the%20potential%20risk%20for%20interference (Accessed: 10th January 2023).

Белов Б.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7091-2054*
Муравьева Н.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4327-6720*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*

Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом

Т.В. Бекетова[1,2,3], Н.О. Левина[1], М.В. Дубинская[1], Ю.А. Ускова[1], И.В. Розанова[1], В.В. Бабак[2], М.Ф. Бекетова[4], Т.Н. Краснова[4]

[1]ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[3]ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»
107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38
[4]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1

[1]Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation
121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A
[2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[3]Moscow Polytechnic University
107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Проблема профилактики коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) по-прежнему сохраняет высокую актуальность, что связано с высоким риском заболевания и тяжелого течения COVID-19, а также с низким уровнем поствакцинального ответа на фоне иммуносупрессивного лечения, прежде всего анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ). Новой стратегией профилактики и лечения вирусных инфекций, включая COVID-19, являются вируснейтрализующие моноклональные антитела; в настоящее время в мире и РФ для профилактики зарегистрированы комбинированные моноклональные антитела длительного действия тиксагевимаб и цилгавимаб (Эвушелд) с нейтрализующей активностью против SARS-CoV-2, включая штамм Омикрон, в первую очередь его вариантов BA.4, BA.5, BA.2.75 («Кентавр»).

Цель исследования – на основании проспективного наблюдательного исследования оценить эффективность и безопасность тиксагевимаба и цилгавимаба (ТЦ) для доконтактной профилактики COVID-19 у ревматологических пациентов, получающих ритуксимаб.

Материал и методы. В основную группу вошли 86 пациентов с различными ИВРЗ, получающих лечение РТМ. Медиана возраста составила 59 (19–82) лет; соотношение мужчины : женщины (М:Ж) – 1:1,8. В 50 случаях диагностирован системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-СВ), в 15 – ревматоидный артрит (РА), в 9 – синдром Шегрена (СШ), в 4 – IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ), в 3 – системная красная волчанка (СКВ), в 3 – дерматомиозит (ДМ), в 2 – системная склеродермия (ССД). С 26 марта по 30 августа 2022 г. пациентам однократно вводили ТЦ внутримышечно в суммарной дозе 300 мг преимущественно после РТМ (в 52% случаев; у 28% – на следующий день после РТМ). В контрольную группу вошли 42 пациента с АНЦА-СВ (медиана возраста – 45 (35–71) лет; М:Ж = 1:1), получавших лечение РТМ, которым не проводили доконтактную профилактику ТЦ. Продолжительность наблюдения составила 7 месяцев – до 1 ноября 2022 г. В этот период 98% подтвержденных случаев коронавируса в РФ приходились на штамм Омикрон. Был проведен телефонный и/или онлайн-опрос пациентов для выявления случаев COVID-19 и нежелательных реакций (НР).

Результаты. В группе ТЦ коронавирусная инфекция, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявлена у 17 (20%) пациентов (АНЦА-СВ – 10; СШ – 3; ССД – 2; СКВ – 1; ДМ – 1) с повышением температуры тела у 7 (8%); только в одном случае потребовалась госпитализация, при этом поражения легких при компьютерной томографии (КТ) выявлено не было. В двух случаях по данным КТ наблюдалось нетяжелое поражение легких (КТ 1–2). Летальные исходы отсутствовали. Отмечена хорошая переносимость ТЦ; серьезные нежелательные реакции отсутствовали; проявления, не связанные с COVID-19 или с прогрессированием ИВРЗ, после введения ТЦ отмечены у 8 (9%) пациентов (гранулематоз с полиангиитом – 3; микроскопический полиангиит – 1; РА – 2; СКВ – 1; IgG4-СЗ – 1); при этом реакций, определенно связанных с применением ТЦ, не выявлено. Наиболее серьезным явлением, не связанным с COVID-19, было прогрессирование полинейропатии у пациента с РА. В контрольной группе у 3 (7%) пациентов диагностирован COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, у одного – с тяжелым поражением легких (КТ 3, тромбоэмболия легочной артерии) и летальным исходом.

Заключение. Данные клинических исследований и представленный впервые в РФ клинический опыт свидетельствуют об эффективности применения у пациентов с ИВРЗ комбинации моноклональных антител длительного действия ТЦ (Эвушелд), зарегистрированных по показаниям доконтактной профилактики и лечения COVID-19. У пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, отмечен благоприятный профиль безопасности ТЦ. Вируснейтрализующие моноклональные антитела, препараты нового класса для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, открывают значительные перспективы для улучшения прогноза больных ИВРЗ.

Ключевые слова: тиксагевимаб, цилгавимаб, вируснейтрализующие моноклональные антитела, коронавирусная болезнь 2019, COVID-19, ритуксимаб, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, иммуновоспалительные ревматические заболевания

Для цитирования: Бекетова ТВ, Левина НО, Дубинская МВ, Ускова ЮА, Розанова ИВ, Бабак ВВ, Бекетова МФ, Краснова ТН. Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):158–164.

[4]Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1

Контакты:
Contacts:

Поступила 15.03.2023
Принята 16.03.2023

EXPERIENCE WITH TIXAGEVIMAB AND CILGAVIMAB (EVUSHELD) IN 86 RHEUMATIC PATIENTS UNDERGOING ANTI-B CELL THERAPY WITH RITUXIMAB

Tatiana V. Beketova[1,2,3], Natalia O. Levina[1], Maria V. Dubinskaia[1], Yuliya A. Uskova[1], Irina V. Rozanova[1], Valeriya V. Babak[2], Maria F. Beketova[4], Tatiana N. Krasnova[4]

The problem of prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMRD) remains highly relevant. The presence of IRD is associated with a high risk of disease and severe course of COVID-19 during immunosuppressive treatment, primarily anti-B cell therapy with rituximab (RTX), and a low level of post-vaccination response in such patients. A new strategy for the prevention and treatment of COVID-19 are virus-neutralizing monoclonal antibodies to coronavirus; currently, combined long-acting monoclonal antibodies tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) are registered for prevention in the world and the Russian Federation. . Tixagevimab and cilgavimab (TC) show neutralizing activity against SARS-CoV-2, including the Omicron strain, primarily its variants BA.4, BA.5, BA.2.75 ("Centaur").

Objective – to evaluate the efficacy and safety of TC for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in rheumatic patients receiving RTX, based on a prospective observational study.

Materials and methods. The main group included 86 patients with various IMRD receiving RTX: 50 of them had ANCA-associated systemic vasculitis (AAV), 15 – rheumatoid arthritis, 9 – Sjogren's syndrome (SS), 4 – IgG4-related disease, 3 – systemic lupus erythematosus (SLE), 3 – dermatomyositis (DM), 2 – systemic scleroderma (SSD). Median age was 59 (19–82) years; male : female ratio – 1:1,8. From March 26 to August 30 2022, patients received a single intramuscular injection of TC in a total dose of 300 mg, mainly after RTX (in 52% of cases, in 28% on the next day after RTX). The control group included 42 patients with AAV (median age – 45 (35–71) years; male : female ratio – 1:1), also treated with RTX, who did not receive pre-exposure prophylaxis of TC. The duration of observation was 7 months, until November 1 2022. At this time, 98% of confirmed cases of coronavirus in the Russian Federation were Omicron. A telephone and/or online survey of patient has been conducted to detect cases of COVID-19 and adverse reactions.

Results. In the TC group, confirmed coronavirus infection have been detected in 17 (20%) patients (AAV – 10, SS – 3, SSD – 2, SLE – 1, DM – 1), with fever in 7 (8%), only in one case hospitalization was required (lung damage was not detected in computed tomography), in two cases, according to CT mild lung damage (CT 1–2), there were no deaths. Good TC's tolerability was noted, signs not associated with COVID-19 or progression of IMRD after administration of TC were observed in 8 (9%) patients (GPA – 3 MPA – 1, RA – 2, SLE – 1, IgG4-related disease – 1), adverse reactions definitely associated with the use of TC were not found. The most serious event not associated with coronavirus infection was the progression of polyneuropathy in a patient with RA. In the control group, 3 (7%) patients were diagnosed with COVID-19, one with severe lung injury (CT 3, pulmonary embolism) and death.

Conclusions. The data of clinical studies and our own clinical experience evidence the effectiveness of the use of a combination of long-acting monoclonal antibodies TC (Evusheld), registered for indications for pre-exposure prophylaxis and treatment of COVID-19. Patients with IMRD treated with RTX have a favorable safety profile of TC. The introduction of virus-neutralizing monoclonal antibodies, a new drug class for the prevention and treatment of infectious diseases, opens significant prospects for improving the prognosis of patients with IRD.

Key words: Tixagevimab, Cilgavimab, virus-neutralizing monoclonal antibodies, COVID-19, rituximab, ANCA-associated systemic vasculitis, inflammatory rheumatic diseases

For citation: Beketova TV, Levina NO, Dubinskaia MV, Uskova YuA, Rozanova IV, Babak VV, Beketova MF, Krasnova TN. Experience with Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):158–164 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-158-164

Проблема профилактики коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) по-прежнему сохраняет высокую актуальность, что связано с высоким риском заболевания и тяжелого течения COVID-19 [1], а также с низким уровнем поствакцинального ответа на фоне лечения иммуносупрессантами, прежде всего анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) [2, 3]. Показано, что применение вакцин не приводит к уменьшению числа госпитализаций и летальных исходов у иммуносупрессированных больных [4]. В последние годы, и особенно активно в период пандемии COVID-19, разрабатывается и внедряется новый класс препаратов для профилактики и лечения инфекций, нейтрализующих моноклональные антитела, которые становятся альтернативой вакцинации. Применение вируснейтрализующих моноклональных антител [5], обеспечивающих пассивную иммунизацию против коронавирусной инфекции, в последние два года активно внедряется для профилактики COVID-19, в первую очередь у пациентов с ослабленным иммунитетом [6, 7]. В декабре 2021 г. в США, в марте 2022 г. в странах Европы и в ноябре 2022 г. в Российской Федерации (РФ) комбинированные моноклональные антитела длительного действия тиксагевимаб и цилгавимаб (Эвушелд, AZD7442) были разрешены для использования в качестве доконтактной профилактики для лиц с умеренным или тяжелым иммунодефицитом, а также при противопоказаниях для вакцинации против SARS-CoV-2 [8, 9]. ТЦ проявляют нейтрализующую активность против SARS-CoV-2, включая штамм Омикрон, в первую очередь его вариантов BA.4, BA.5, BA.2.75 («Кентавр»).

Как известно, SARS-CoV-2 осуществляет прикрепление и проникновение в организм человека за счет белка S, который состоит из N-концевой субъединицы (S1),

обеспечивающей связывание с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2) за счет рецептор-связывающего домена (РСД), и С-концевой субъединицы (S2), способствующей слиянию вируса с мембраной клеток человека [10]. Препарат Эвушелд (AZD7442) представляет собой комбинацию двух человеческих моноклональных антител тиксагевимаб и цилгавимаб (ТЦ), полученных от реконвалесцентов COVID-19 [11]. Данные модифицированые изотипы IgG1ϰ с высокой аффинностью связываются с разными неперекрывающимися участками белка S [11–13], что обеспечивает наиболее высокий порог ускользания вируса от нейтрализации [13], поскольку требует появления мутаций вируса в обоих эпитопах белка S. Оба антитела синтезированы с тройной мутацией L234F/L235E/P331S [14], что позволяет уменьшить связывание с человеческими FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa, C1q и приводит к снижению антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, антитело-зависимого клеточного фагоцитоза, комплемент-зависимой цитотоксичности, а также снижает потенциальный риск антитело-зависимого усиления инфекции [12, 15]. Кроме того, Fc-фрагменты ТЦ имеют модификацию M252Y/S254T/T256E [16, 17], увеличивающую период их полувыведения и длительность действия. Показано, что однократное введение ТЦ потенциально может обеспечить защиту от COVID-19 продолжительностью до года [12].

В исследовании на приматах было показано, что профилактическое введение ТЦ защищало животных от инфекции SARS-CoV-2, ускоряло элиминацию вируса и уменьшало степень воспаления и повреждения альвеол, что дало основания предполагать возможность применения ТЦ в профилактических и лечебных целях [12]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (РПКИ) III фазы TICO (Therapeutics for Inpatients with COVID-19) изучена эффективность ТЦ у госпитализированных пациентов с COVID-19. В группе ТЦ по сравнению с группой плацебо скорость выздоровления не возрастала, однако относительный риск смертности до 90-го дня уменьшался на 30%, а абсолютный риск – на 3,6% [18].

Эффективность ТЦ для доконтактной профилактики подтверждена в нескольких крупных РПКИ [19–21]. Так, в РПКИ III фазы TACKLE (Efficacy and Safety of Intramuscular Administration of Tixagevimab-Cilgavimab for Early Outpatient Treatment of COVID-19) [19] были включены 822 амбулаторных пациента с COVID-19, ранее не вакцинированных против SARS-CoV-2. Тяжелая форма COVID-19 или летальный исход наступили в 4% случаев в группе ТЦ и в 9% – в группе плацебо; снижение относительного риска составило 50,5%, абсолютного риска – 4,5%. Нежелательные реакции (НР) возникли в 29% случаев в группе ТЦ и в 36% – в группе плацебо. Наиболее частым осложнением в двух группах была коронавирусная пневмония; также сообщалось о головной боли, местных постинъекционных реакциях. Таким образом, раннее назначение ТЦ способствовало снижению риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода при благоприятном профиле безопасности. Еще одно двойное слепое РПКИ III фазы PROVENT (AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult) [20] включило 5197 человек, из них 3460 получали с профилактической целью ТЦ в суммарной дозе 300 мг и 1737 – плацебо. В группе ТЦ COVID-19 диагностировали реже, чем в группе плацебо, – в 0,2% и 1% случаев соответственно; относительное снижение риска составило 76,7%. При этом тяжелое течение COVID-19 или летальный исход отмечены только в группе плацебо. Различия частоты НР, не связанных с COVID-19, в двух группах были статистически не значимы (35% и 34% соответственно).

Целью данного проспективного наблюдательного исследования было изучение эффективности и безопасности применения тиксагевимаба и цилгавимаба внутримышечно в суммарной дозе 300 мг для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом.

Материал и методы

В основную группу вошли 86 пациентов с различными ИВРЗ, получавших лечение РТМ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и/или в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». В 50 случаях диагностирован системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-СВ), в том числе у 31 – гранулематоз с полиангиитом (ГПА), у 17 – микроскопический полиангиит, у 1 – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), у 1 – АНЦА-СВ с неопределенной нозологической принадлежностью. У 15 пациентов был выявлен ревматоидный артрит (РА), у 9 – синдром Шегрена (СШ), у 4 – IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ), у 3 – системная красная волчанка (СКВ), у 3 – дерматомиозит (ДМ), у 2 – системная склеродермия (ССД). Медиана возраста пациентов составила 59 (19–82) лет, соотношение мужчины : женщины (М:Ж) – 1:1,8. Большинство пациентов не были вакцинированы от COVID-19 по медицинским показаниям.

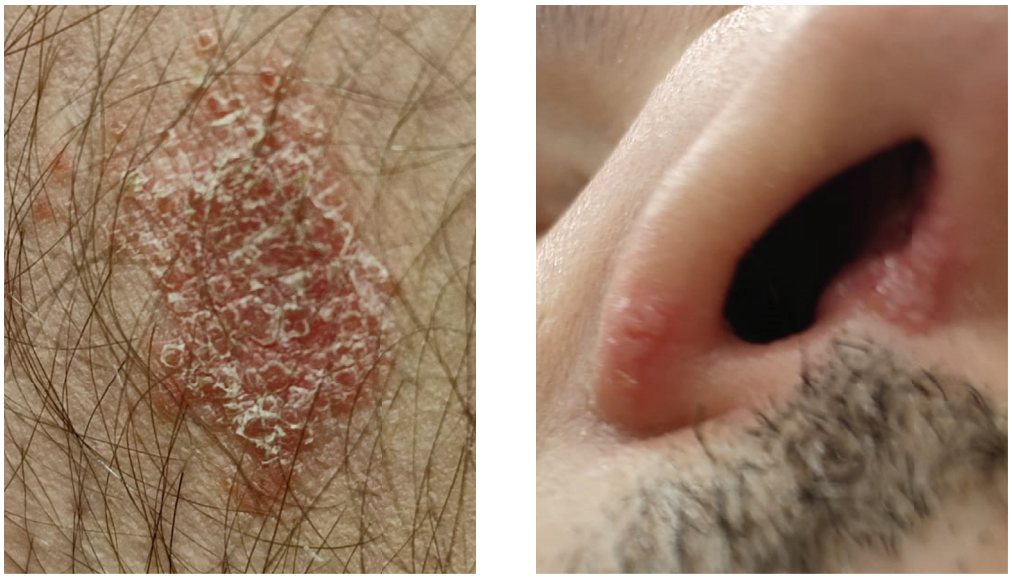
Введение ТЦ осуществлялось в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» с 26 марта по 30 августа 2022 г. Пациентам проводили однократную внутримышечную инъекцию ТЦ в суммарной дозе 300 мг, преимущественно после РТМ (в 52% случаев; у 28% – на следующий день после РТМ). Максимальное время от применения РТМ до введения ТЦ составило 169 дней.

В контрольную группу вошли 42 пациента с АНЦА-СВ (медиана возраста – 45 (35–71) лет; соотношение М:Ж – 1:1), получавших лечение РТМ, которым не проводили доконтактную профилактику ТЦ.

Продолжительность наблюдения составила 7 месяцев – до 1 ноября 2022 г. В этот период 98% подтвержденных случаев коронавируса в РФ приходились на штамм Омикрон. Одномоментно был проведен телефонный и/или онлайн-опрос пациентов для выявления случаев COVID-19, подтвержденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и НР. Поскольку в задачи исследования не входило проведение тестов по оценке тревоге и депрессии, частота психических нарушений целенаправленно не рассматривалась. Исследование было сфокусировано на соматической патологии.

Результаты

В группе ТЦ коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР, выявлена у 17 из 86 (20%) пациентов (АНЦА-СВ – 10; СШ – 3; ССД – 2; СКВ – 1; ДМ – 1). Как правило, отмечалось легкое или бессимптомное течение; у 7 (8%) пациентов отмечалось повышение температуры тела. Только



А Б

Рис. 1. *Кожные высыпания у пациента 39 лет с гранулематозом с полиангиитом:* ***А*** *– немногочисленные высыпания на ногах и туловище, появившиеся на фоне приема антибиотиков на следующий день после введения ТЦ;* ***Б*** *– герпетические высыпания, появившиеся через 10 дней после введения ТЦ*

в одном случае пациенту с ГПА потребовалась госпитализация, при этом поражения легких при компьютерной томографии (КТ) выявлено не было, степень прогрессирования по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) составляла 4 балла, но, учитывая выраженную лабораторную воспалительную активность, превентивно применяли генно-инженерные биологические препараты. Еще у 2 (2,3%) пациентов по данным КТ выявлено нетяжелое поражение легких (КТ 1–2) – 1–2 балла по шкале ВОЗ. Летальные исходы отсутствовали. Еще у 5 (6%) пациентов отмечались эпизоды острых респираторных явлений, но COVID-19 не был подтвержден ПЦР; никому не потребовалась госпитализация; не отмечено поражения легких. Таким образом, в основной группе случаи тяжелого течения COVID-19 отсутствовали.

Проявления, не связанные с COVID-19 или прогрессированием ИВРЗ, возникавшие после введения ТЦ, отмечены у 8 (9%) пациентов (ГПА – 3; МПА – 1; РА – 2; СКВ – 1; IgG4-СЗ – 1). Сообщено о трех случаях боли в глазах, двух случаях кожных высыпаний, снижения слуха или головной боли, а также по одному случаю сильного кашля, головокружения, сильной слабости, бессонницы, выпадения волос с одновременным гипертрихозом, выраженного отека ног и прогрессирования полинейропатии. Эти симптомы, как правило, были отмечены через 1–2 месяца после введения ТЦ. В трех случаях они появились в первые дни после инъекции ТЦ (у пациентки с IgG4-СЗ – на следующий день головная боль; у пациента с ГПА – на следующий день кожные высыпания (рис. 1А); у пациента с РА – через несколько дней снижение слуха, головокружение, головные боли, боли в глазах, бессонница и выраженная слабость). Стоит отметить, что определенная связь НР с применением ТЦ не была установлена ни в одном случае. Так, в случае ГПА с вторичным иммунодефицитным состоянием накануне введения ТЦ была назначена терапия антибиотиками по поводу гнойного синусита, на следующий день после ТЦ появились немногочисленные кожные высыпания на ногах и туловище (рис. 1А), разрешавшиеся постепенно в течение месяца. Через 10 дней у этого же пациента возникли герпетические высыпания в области ноздрей (рис. 1Б), был назначен ацикловир. Впоследствии, через 6 месяцев, данному пациенту были введены ТЦ в суммарной дозе 600 мг, при этом кожных высыпаний или других НР не отмечено; в дальнейшем методом ПЦР был подтвержден COVID-19, который протекал легко, без поражения легких и с быстрым выздоровлением. В другом случае у пациентки 39 лет с МПА через 1,5 месяца после ТЦ в июле и августе отмечалась отечность ног. При обследовании значения креатинина и общего анализа мочи были нормальными; по данным УЗИ отсутствовала патология вен нижних конечностей; пациентка не принимала амлодипин. Данные явления можно было объяснять отечностью ног в летнее время у женщин в предменструальный период. Наиболее серьезным явлением, не связанным с COVID-19 и сложно объяснимым, было выраженное прогрессирование полинейропатии у пациента с РА.

В контрольной группе у 3 из 42 (7%) пациентов диагностирован COVID-19, подтвержденный методом ПЦР: в двух случаях – 1 и 2 балла по шкале ВОЗ, еще у одного пациента 71 года с ГПА – 5 баллов по шкале ВОЗ с тяжелым поражением легких (КТ 3), тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом. Таким образом, частота COVID-19 тяжелого течения составила 2,4%.

Следует отметить ограничение данного исследования, поскольку результаты зависели от доступности выполнения ПЦР-диагностики SARS-CoV-2. В основной группе было больше пациентов, проживающих в Москве или Московской области.

Обсуждение

Эвушелд (AZD7442) проявляет нейтрализующую активность в отношении всех подвидов вируса штамма Омикрон [12], при этом эффективность препарата

варьирует в зависимости от дозы и штамма вируса [22–32]. Так, в исследовании, включившем пациентов после трансплантации органов, через 4 месяца после введения ТЦ в дозе 600 мг отмечено меньше случаев COVID-19, чем после введения 300 мг (p=0,025) [33, 34]. Принимая во внимание спектр актуальных патогенных вариантов SARS-CoV-2, в ноябре 2022 г. рекомендованная суммарная доза ТЦ для доконтактной профилактики повышена до 600 мг [9]. Представленное исследование стартовало в марте 2022 г.; в этот период рекомендованная суммарная доза ТЦ составляла 300 мг. Вправе ожидать, что дальнейшее применение ТЦ в дозе 600 мг, стартовавшее в ноябре 2022 г., продемонстрирует еще более высокие показатели эффективности при сохранении циркулирующих вариантов Омикрон в РФ.

Следует отметить, что варианты коронавируса продолжают мутировать, значительные изменения структуры SARS-CoV-2 могут приводить к снижению или потере активности применяемых вируснейтрализующих моноклональных антител против новых вариантов [35]. Вместе с тем, эпидемиологическая ситуация в РФ отличается от общемировой. Так, до настоящего времени в РФ не получил широкого распространения вариант XBB.1.5 («Кракен»), демонстрирующий все большее преобладание в США и Европе.

В литературе к настоящему времени доступно два исследования, посвященных профилактическому применению ТЦ у ревматологических пациентов, получавших терапию РТМ [36, 37]. Так, F. Aqeel и соавт. [36] применяли ТЦ в суммарной дозе 600 мг у 20 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение РТМ; во всех случаях поддерживалась ремиссия; все пациенты ранее были вакцинированы от COVID-19. Интервал времени между инфузией РТМ и введением ТЦ в среднем составлял 141 (±64) день. В результате было выявлено 3 (15%) случая COVID-19 легкого течения, без потребности в госпитализации. В другом исследовании применяли ТЦ у 43 пациентов с различными заболеваниями, включая АНЦА-СВ, БШ, РА [37], при этом COVID-19 был диагностирован только в одном случае (2%). Среди симптомов, не связанных с COVID-19, отмечены миалгии, головная боль, боли в месте инъекции. Серьезных НР, аллергических реакций или сердечно-сосудистых осложнений не наблюдалось.

У пациентов с различными другими заболеваниями, требующими лечения РТМ, также опубликован опыт применения ТЦ [38, 39]. Так, после применения ТЦ в качестве доконтактной профилактики у 1112 иммунокомпрометированных пациентов, в их числе у 125 (11,3%) получавших РТМ, COVID-19 диагностирован у 49 (4,4%), только у 6 (0,5%) протекал в тяжелой форме, в 2 случаях – с летальным исходом [38]. При этом среди пациентов, получавших РТМ, частота COVID-19 составила 8% (у 9 – легкое течение, у 1 – тяжелое, без летальных исходов). По данным другого исследования, у иммунокомпрометированных пациентов после профилактического введения ТЦ в суммарной дозе 300 мг вероятность заражения SARS-CoV-2 снижалась вдвое по сравнению с контролем; вероятность госпитализации или летального исхода была ниже на 92% [40].

Недавно опубликован крупный метаанализ, включивший 30 исследований с 27 982 пациентами с различными заболеваниями – от сахарного диабета и гипертонической болезни до ИВРЗ; 66% пациентов были иммунокомпрометированы. В общей сложности 11 720 человек получили с профилактической целью ТЦ, 16 212 вошли в группу контроля. Пациентам в группе ТЦ в сравнении с контролем при заболевании COVID-19 реже требовались госпитализация (0,54% и 1,2% соответственно; p=0,27) или перевод в отделение интенсивной терапии (0,6% и 5,2% соответственно; p=0,68), при этом отмечено снижение летальности (0,2% и 1,2% соответственно; p=0,67) или риска тяжелого течения COVID-19 (0% и 0,5% соответственно; p=0,79), потребности в оксигенотерапии (8% и 41,2% соответственно; p=0,27). Среди НР чаще всего встречались желудочно-кишечные расстройства, миалгии, усталость [21].

В собственном исследовании ТЦ, впервые в РФ представившем крупную когорту из 86 пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, частота подтвержденного ПЦР COVID-19 была выше (20%), при этом поражение легких выявлено у 2,3% пациентов, но протекало не тяжело (КТ 1–2), без госпитализации. В группе контроля частота тяжелого COVID-19 с летальным исходом составила 2,4%. При этом в собственном более раннем исследовании заболеваемость COVID-19 среди пациентов с АНЦА-СВ составила 17%, смертность – 13,6% [41]. Следует отметить, что выявление SARS-CoV-2 зависит от частоты выполнения диагностических исследований: в основной группе представленного исследования в ряде случаев ПЦР-тесты выполняли в рамках планового обследования, и коронавирусная инфекция, протекавшая бессимптомно, была выявлена случайно.

Таким образом, данные клинических исследований и представленный собственный клинический опыт свидетельствуют об эффективности применения комбинации моноклональных антител длительного действия ТЦ (Эвушелд), зарегистрированных по показаниям доконтактной профилактики и лечения COVID-19. У пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, отмечен благоприятный профиль безопасности ТЦ. Внедрение вируснейтрализующих моноклональных антител, препаратов нового класса для профилактики и лечения инфекционных заболеваний [5], открывает значительные перспективы улучшения прогноза пациентов с ИВРЗ.

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, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицына 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
2. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-3173. doi: 10.1182/blood.2021011568
3. De Santis M, Motta F, Isailovic N, Clementi M, Criscuolo E, Clementi N, et al. Dose-dependent impairment of the immune response to the Moderna-1273 mRNA vaccine by mycophenolate mofetil in patients with rheumatic and autoimmune liver diseases. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):801. doi: 10.3390/vaccines10050801
4. Singson JRC, Kirley PD, Pham H, Rothrock G, Armistead I, Meek J, et al. Factors associated with severe outcomes among immunocompromised adults hospitalized for COVID-19 – COVID-NET, 10 states, March 2020–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(27):878-884. doi: 10.15585/mmwr.mm7127a3
5. Strohl WR, Ku Z, An Z, Carroll SF, Keyt BA, Strohl LM. Passive immunotherapy against SARS-CoV-2: From plasma-based therapy to single potent antibodies in the race to stay ahead of the variants. *BioDrugs*. 2022;36(3):231-323. doi: 10.1007/s40259-022-00529-7
6. Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD7442 for post-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults (STORM CHASER). 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625972 (Accessed: 25th October 2022).
7. Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD7442 for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adult (PROVENT). 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725 (Accessed: 20th December 2022).
8. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Evusheld (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). URL: https://www.fda.gov/media/154701/download (Accessed: 22nd August 2022).
9. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17. [Interim Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 17 (In Russ.)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (Дата доступа: 16 декабря 2022).
10. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584(7821):443-449. doi: 10.1038/s41586-020-2548-6
11. Zost SJ, Gilchuk P, Chen RE, Case JB, Reidy JX, Trivette A, et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Med*. 2020;26(9):1422-1427. doi: 10.1038/s41591-020-0998-x
12. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, Abram ME, Aksyuk AA, Diallo S, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med*. 2022;14(635):eabl8124. doi: 10.1126/scitranslmed.abl8124
13. Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, Starr TN, Dingens AS, Chen EC, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol*. 2021;6(10):1233-1244. doi: 10.1038/s41564-021-00972-2
14. Oganesyan V, Gao C, Shirinian L, Wu H, Dall'Acqua WF. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2008;64(Pt 6):700-704. doi: 10.1107/S0907444908007877
15. Farshadpour F, Taherkhani R. Antibody-dependent enhancement and the critical pattern of COVID-19: Possibilities and considerations. *Med Princ Pract*. 2021;9:212-219. doi: 10.1159/000516693
16. Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). *J Biol Chem*. 2006;281(33):23514-23524. doi: 10.1074/jbc.M604292200
17. Robbie GJ, Criste R, Dall'acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6147-6153. doi: 10.1128/AAC.01285-13
18. ACTIV-3 – Therapeutics for inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):972-984. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00215-6
19. 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
20. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al.; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620
21. Alhumaid S, Al Mutair A, Alali J, Al Dossary N, Albattat SH, Al HajjiMohammed SM, et al. Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab to prevent COVID-19 (pre-exposure prophylaxis): A systematic review and meta-analysis. *Diseases*. 2022;10(4):118. doi: 10.3390/diseases10040118
22. National Center for Advancing Translational Sciences. Evusheld: Tixagevimab (tixagevimab) and cilgavimab (cilgavimab) mAbs for SARS-CoV-2 antiviral resistance information (version 5). URL: https://opendata.ncats.nih.gov/variant/datasets?id=107 (Accessed: 24th September 2021).
23. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184(11):2939-2954.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055
24. Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*. 2021;27(4):717-726. doi: 10.1038/s41591-021-01294-w
25. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021;184(16):4220-4236.e13. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.020
26. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022;28(6):1297-1302. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5
27. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE Jr, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022;28(3):490-495. doi: 10.1038/s41591-021-01678-y
28. Case JB, Mackin S, Errico JM, Chong Z, Madden EA, Whitener B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nat Commun*. 2022;13(1):3824. doi: 10.1038/s41467-022-31615-7
29. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y

30. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *bioRxiv*. 2022;05.21.492554. doi: 10.1101/2022.05.21.492554
31. Fact sheet for healthcare providers. Emergency use authorization (EUA) of EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). 2022. URL: https://www.fda.gov/media/154702/download (Accessed: 26th January 2023).
32. Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, Davey V, Zwain G, Smith J, et al. Tixagevimab/cilgavimab for prevention of COVID-19 during the Omicron surge: Retrospective analysis of national VA electronic data. *medRxiv*. 2022;05.28.22275716. doi: 10.1101/2022.05.28.22275716
33. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022;22(12):3130-3136. doi: 10.1111/ajt.17128
34. Hodcroft EB. Overview of variants in countries. 2022. URL: https://covariants.org/per-country (Accessed: 31st March 2023).
35. Jian F, Yu Y, Song W, Yisimayi A, Yu L et al. Further humoral immunity evasion of emerging SARS-CoV-2 BA.4 and BA.5 subvariants. Lancet Infect Dis. 2022;22(11):1535-1537. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00642-9
36. Aqeel F, Geetha D. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in rituximab-treated antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis patients. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2537-2538. doi: 10.1016/j.ekir.2022.08.019
37. Ocon AJ, Mustafa SS. Real-world experience of tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in rheumatologic patients on rituximab. *J Clin Rheumatol*. 2022;29(2):109-111. doi: 10.1097/RHU.0000000000001907
38. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, Melenotte C, Cheminant M, Deschamps P, et al.; AP-HP-Centre Monoclonal Antibodies Working Group. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1654.e1-1654.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.015
39. 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
40. Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, Rosen K, Hemo B, Kantor A, et al. Association between AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) administration and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, hospitalization, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e126-e132. doi: 10.1093/cid/ciac625
41. 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

Бекетова Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2641-9785*
Левина Н.О. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4546-9817*
Дубинская М.В. *ORCID: https://orcid.org/0009-0007-8192-537X*
Ускова Ю.А. *ORCID: https://orcid.org/0009-0002-1022-4297*
Розанова И.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2477-7343*
Бекетова М.Ф. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5562-0969*
Краснова Т.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6175-1076*
Бабак В.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8020-2494*

Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17?

Е.Л. Насонов[1,2], А.С. Авдеева[1], Т.В. Коротаева[1], Т.В. Дубинина[1], Ю.В. Усачева[3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
[3]АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
[3]BIOCAD 198515, Russian Federation, Strelna Settlement, Svyazi str., 38, building 1

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

Поступила 20.01.2023
Принята 21.02.2023

Насонов Е.Л. *– дмн, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, профессор кафедра внутренних профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. Сеченова*

Авдеева А.С. *– дмн, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой*

Коротаева Т.В. *– дмн, начальник отдела спондилоартритов, заведующий лаборатории псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой*

Дубинина Т.В. *– кмн, заведующий лабораторией аксиального спондилоартрита ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой*

Усачева Ю.В. *– старший федеральный советник компании «Биокад»*

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития ИВРЗ и промышленной биотехнологии были созданы новые противовоспалительные лекарственные средства, применение которых позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА. Тем не менее, возможности фармакотерапии РА ограничены. Парадоксально, но все генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) независимо от механизма действия обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении достижения ремиссии. Полагают, что относительно неудовлетворительные результаты терапии РА обусловлены гетерогенностью механизмов воспаления и боли. Обсуждаются значение Th17-типа иммунного ответа в патогенезе РА, результаты контролируемых исследований ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17 и целесообразность дальнейшего изучения эффективности этих препаратов у пациентов с определенными фенотипами РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, интерлейкин 17, моноклональные антитела к ИЛ-17
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Усачева ЮВ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):165–180.

THE ROLE OF INTERLEUKIN 17 IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. ARE THERE ANY PROSPECTS FOR THE USE OF IL-17 INHIBITORS?

Evgeny L. Nasonov[1,2], Anastasia S. Avdeeva[1], Tatiana V. Korotaeva[1], Tatiana V. Dubinina[1], Julia V. Usacheva[3]

Rheumatoid arthritis (RA) is an immunoinflammatory rheumatic disease (IMRI) characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs, leading to early disability and reduced life expectancy in patients. Thanks to the progress in the study of the mechanisms of the development of the IVRI and industrial biotechnology, new anti-inflammatory drugs have been created, the use of which has significantly increased the effectiveness of the pharmacotherapy of RA. However, the possibilities of pharmacotherapy for RA are limited, since all biologics, regardless of the mechanism of action, have approximately the same effectiveness in achieving remission. It is believed that the relatively unsatisfactory results of RA therapy are due to the heterogeneity of the mechanisms of inflammation and pain. The significance of the Th17 type of immune response in the pathogenesis of RA, the results of controlled studies of IL-17 inhibitors, and the advisability of further studying the effectiveness of these drugs in patients with certain RA phenotypes are discussed.

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, interleukin 17, monoclonal antibodies to IL-17.

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, Dubinina TV, Usacheva JV. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):165–180 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-165-180

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Патогенез РА определяется комплексным взаимодействием факторов внешней среды, патологии микробиома и генетической предрасположенности, ведущих к «дисрегуляции» врожденного и приобретенного иммунитета и хроническому воспалению [2, 3]. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития ИВРЗ и промышленной биотехнологии были созданы новые противовоспалительные лекарственные средства, применение которых позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) или рекомбинантные белки и химические синтезированные ингибиторы Янус-киназ (JAK, Janus kinase), селективно блокирующие гуморальные или клеточные механизмы ревматоидного воспаления (табл. 1) [4–6].

Наряду с разработкой новых лекарственных препаратов совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции «лечение до достижения цели» (treat-to-target), которая базируется на ранней инициации активной противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), ГИБП и ингибиторами JAK до достижения ремиссии болезни [7]. Все это вместе взятое способствовало существенному улучшению прогноза в отношении как риска инвалидности, так и увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с РА [8, 9]. Тем не менее возможности фармакотерапии РА ограничены [10]. Парадоксально, но все ГИБП независимо от механизма действия обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении достижения ремиссия, которая, однако, имеет место не более чем у половины пациентов, резистентных к предшествующей терапии БПВП, и менее чем у четверти пациентов, резистентных к ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНО-α) [11, 12]. Полагают, что относительно неудовлетворительные результаты терапии РА обусловлены гетерогенностью механизмов воспаления и боли, которые имеют специфические черты у разных пациентов [13–16] и претерпевают изменения в процессе прогрессирования болезни [17], а также разнообразием коморбидной патологии [18]. Постулируется существование спектра клинических, иммунологических и молекулярно-биологических субтипов РА, что позволяет рассматривать РА как клинико-иммунологический синдром [13]. Не удивительно, что возможности персонифицированной терапии РА ограничены [19–24], и в клиническом контексте эта проблема обсуждается в рамках концепции резистентного (difficult-to-treat) РА [25–27].

Роль интерлейкина 17 в патогенезе РА

По современным представлениям, CD4+ Т-хелперные (Th) клетки, включающие 7 субпопуляций, занимают центральное место в инициировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа [28] и характеризуются уникальным профилем синтеза «индукторных» и «эффекторных» цитокинов (табл. 2).

Среди них важное значение придают Th17-типу иммунного ответа, который выполняет важнейшую физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [29, 30]. В то же время поляризация иммунного ответа в направлении активации Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА, других ИВРЗ, аллергии, в трансплантационном иммунитете, ожирении, канцерогенезе и атерогенезе [31–33]. Полагают, что многие факторы, принимающие участие в иммунопатогенезе РА, включая провоспалительные медиаторы, дисбиоз, иммунометаболизм, диету, гормоны и др., ассоциируются с индукцией «патогенных» Th17-клеток [34]. Кроме того, широкий спектр генетических факторов риска РА (*CCR6, CD226, CSF2, EOMES, ETS1, CATA3, IL2, BL6R, BL23R, IKZF3, IRAK1, IRF4, IRF8, PRLCQ, PRKDM1, RBPJ, RUNX1, TAGAP*) связан с дифференцировкой и функциональной активностью Th17-клеток [34, 35]. Следует обратить особое внимание на то, что процесс генерации Th17-типа иммунного ответа характеризуется выраженной «пластичностью», что находит свое отражение в формировании различных субпопуляций Th17-клеток с «патогенными», «непатогенным» и «регуляторным» фенотипами [34].

Напомним, что семейство ИЛ-17 цитокинов включает 6 изоформ (ИЛ-17A→ИЛ-17F), среди которых ИЛ-17A и ИЛ-17F обладают наиболее мощным провоспалительным потенциалом [36–39] и реализуют свои биологические

Таблица 1. *Генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы JAK, зарегистрированные для лечения ревматоидного артрита*

Препараты	Другие зарегистрированные и незарегистрированные (off-label) показания
Генно-инженерные биологические препараты	
Ингибиторы ФНО-α	
• инфликсимаб – химерное мАТ к ФНО-α	АС, псориаз, ПсА, ЮИА, ВЗК, передний увеит
• адалимумаб – человеческое мАТ к ФНО-α	
• голимумаб – человеческое мАТ к ФНО-α	
• цертолизумаба пэгол – пэгилированный Fab-фрагмент гуманизированного мАТ к ФНО-α	
• этанерцепт – рекомбинантный ФНО-рецептор, конъюгированный с Fc-IgG	
Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6	
• тоцилизумаб – гуманизированное мАТ IgG_1 к ИЛ-6 рецептору	ЮИА, ГКА, ССД
• сарилумаб – человеческое мАТ к ИЛ-6 рецептору	
• олокизумаб: гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) мАТ G4/каппа к ИЛ-6	
• левилимаб: человеческое мАТ к ИЛ-6 рецептору	
Блокаторы ко-стимуляции Т-клеток	
• абатацепт – рекомбинантный CTLA4, конъюгированный с Fc-IgG	ПсА
Деплеция CD20 В-клеток	
• ритуксимаб – химерное мАТ к CD20	СКВ, АНЦА-васкулиты, ССД, СШ, ИВМ, вульгарная пузырчатка
• ацелбия – химерное мАТ к CD20	
Ингибиторы ИЛ-1	
• анакинра – рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1	Системные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых
Ингибиторы JAK	
• тофацитиниб (JAK1/3)	Псориаз, АС, ПсА, язвенный колит, алопеция, витилиго, атопический дерматит
• барицитиниб (JAK1/2)	
• упадацитиниб (JAK1)	

Примечание: *ФНО-α – фактор некроза опухоли α; мАТ – моноклональное антитело; Fc – fragment crystallizable; IgG – иммуноглобулин G; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ИЛ – интерлейкин; ГКА – гигантоклеточный артериит; ССД – системная склеродермия; CTLA4 – cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; СКВ – системная красная волчанка; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; СШ – синдром Шегрена; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии; JAK – янус-киназа (Janus kinase)*

Таблица 2. *Основные субпопуляции CD4+ Т-клеток*

Субпопуляции Т-клеток (факторы траскрипции)	Индукторы	Эффекторы	Роль в регуляции иммунного ответа
Th1 (T-bet, STAT1, STAT3)	ИФН-γ, ИЛ-12	ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-2	Клеточный иммунитет (защита от вирусов и внутриклеточных патогенов, противоопухолевый иммунитет) Воспаление Аутоиммунитет
Th2 (GATA3, STAT6)	ИЛ-4, ИЛ-2	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25	Гуморальный иммунитет Аллергия
Treg (Foxp3)	ИЛ-2, ТФР-β	CTLA4, GIRT	Иммунорегуляция Поддержание толерантности к аутоантигенам
Th17 (RORγt, STAT3)	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23, ТФР-β	ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22	Клеточный иммунитет (защита от внеклеточных патогенов) Воспаление Аутоиммунитет
Tфх (Bcl6)	ИЛ-6, ИЛ-21	ИЛ-4, ИЛ-21	Гуморальный иммунитет
Th9 (STAT6)	ИЛ-4, ТФР-β	ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22	Антигельминтный иммунитета Воспаление
Th22 (STAT3)	ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-23, ИЛ-1β	ИЛ-22, ИЛ-26, ИЛ-13, ФНО-α	Иммунорегуляция Воспаление Остеопролиферация

Примечание: *Th – Т-хелперные клетки; STAT – signal transducer and activator of transcription; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; GATA3 – GATA binding protein; Treg – Т-регуляторные клети; ТФР – трансформирующий фактор роста; CTLA4 – cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; GIRT – glucocorticoid-induced TNFR-related protein; ROR – retinoic acid receptor-related orphan receptor; Tфх – фолликулярные Т-хелперные клетки; Bcl6 – B-cell lymphoma 6*

эффекты за счет связывания с ИЛ-17 рецепторами (IL-17RA→IL-17RE). В кровяном русле ИЛ-17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ-17А, или гетеродимера, включающего ИЛ-17F. Наряду с ИЛ-17, Th17-клетки синтезируют ИЛ-22, ИЛ-26, хемокиновые лиганды, участвующие в развитии суставного и сосудистого воспаления, нарушении метаболизма костной и мышечной ткани, воспалительной и нейропатической боли. В отличие от других представителей семейства ИЛ-17, ИЛ-17Е (или ИЛ-25) контролирует Th17-иммунный ответ, выступая в роли рецепторного антагониста ИЛ-17А, но участвует в реализации Th2-типа иммунного ответа. ИЛ-17 синтезируются, не только Th17 клетками, но и многими клеточными популяциями, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.) К ним относятся CD8+ Т-клетки, RORγt (retinoic acid receptor-related orphan receptor) Т-клетки, iNKT (invariant natural killer T), MAIT (mucosal-associated invariant T), KID3DL2 (killer cell immunoglobulin-like receptor), LTi (lymphoid tissue inducer), ILC3 (group 3 innate lymphoid cells), а также макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки. Мишенями для ИЛ-17 являются клетки, экспрессирующие ИЛ-17 рецепторы. К ним относятся кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, остеокласты, хондроциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Связывание ИЛ-17А с рецептором активирует Act1 (адапторный белок ИЛ-17 рецептора), участвующий в регуляции сигнальных путей не только ИЛ-17, но и ФНО-α и других провоспалительных цитокинов и хемокинов. К ним относятся NF-ϰB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), CEBP (CAAT-enhancer-binding proteins) и MAPK (mitogen-activated protein kinase). Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток, включающая несколько стадий (инициация, амплификация и стабилизация), регулируется различными цитокинами и факторами роста. Особую роль играет ИЛ-23, который «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и составляет основу оси ИЛ-23/ИЛ-17, активация которой определяет патогенный потенциал Th17-клеток [32]. Наряду с ИЛ-23, в формировании Th17-иммунного ответа на разных его стадиях участвуют трансформирующий фактор роста β (ТФР-β), ИЛ-1 и ИЛ-6. На молекулярном уровне дифференцировка Th17-клеток регулируется факторами транскрипции, включая RORγt, а также STAT (signal transducer and activator of transcription) 3, IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like), Runx1 (runt-related transcription factor 1). Существенную роль в регуляции функциональной активности Th17-клеток играют CD4+ Т-регуляторные клетки (Treg), которые ингибируя экспрессию RORγt, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки, реализуя феномен «пластичности» Th17/Treg [34, 40, 41].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют об участии ИЛ-17 в иммунопатогенезе РА [42–44] и других ИВРЗ [33, 45, 46]. У мышей с коллагеновым артритом в полости сустава обнаружено увеличение экспрессии ИЛ-17А в CD4+ Т-клетках и γσ Т-клетках [47], локализующихся вблизи остеокластов в ткани суставного хряща. У мышей, дефицитных по ИЛ-17А, наблюдается замедление прогрессирования коллагенового артрита [48] и артрита, индуцированного компонентами стенки стрептококка [49], проявляющееся уменьшение гиперплазии синовиальной оболочки, клеточной инфильтрации и деструкции суставов. мАТ к ИЛ-17А подавляют воспаление и деструкцию суставов при различных формах экспериментальных артритов (коллагеновом [50], адъювантном [51, 52], индуцированном антигеном [53] и глюкоза-6-фосфат-изомеразой [54], синтез ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17А и ИФН-γ в полости сустава [55, 56], пролиферацию спленоцитов и рекрутирование лейкоцитов с полость сустава (при коллагеном артрите) [52, 56]. ИЛ-17А участвует в индукции синтеза специфических антиколлагеновых антител (IgG2a) и формировании коллаген-специфических Т-клеток при коллагеновом артрите [48].

Патогенетические эффекты ИЛ-17 при РА реализуются на нескольких уровнях. ИЛ-17 индуцирует синтез ИЛ-6, ИЛ-8, лейкемического ингибиторного фактора (ЛИФ) и макрофагального воспалительного белка (МВБ) синовиоцитами [57–64]; запускает миграцию и формирование «инвазивного» фенотипа синовиоцитов [64–66], синтез матриксной металлопротеиназы (ММП) 1, -2, -9, -13 синовиоцитами и хондроцитами [67], дифференцировку остеокластов за счет активации экспрессии RANKL (receptor activator of nuclear factor ϰ B ligand) на остеобластах и RANKL-сигнализацию на предшественниках остеокластов [68-71]. В присутствии мАТ к ИЛ-17 в культуре синовиальной ткани, полученной от пациентов с РА, блокируется синтез ММП-1 и активность коллагеназы [60]. Привлекает интерес роль TWEAK (TNF-like weal inducer of apoptosis) – представитель суперсемейства ФНО, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА [72], который действует синергично с ИЛ-23 и ИЛ-21 в индукции дифференцировки Th17-клеток и синтеза ИЛ-17А [73]. ИЛ-17 принимает участие в формировании паннуса: индуцирует синтез VEGF (vascular endothelial growth factor), участвующего в процессах неоангиогенеза, синовиальными фибробластами [74, 75], стимулирует пролиферацию синовиоцитов, ведущую к синовиальной гипертрофии [76], нарушает регуляцию генов, участвующих в апоптозе [77–79] и аутофагии клеток сустава [80]. Рекрутирование Th17-клеток в полость сустава и их взаимодействие с синовиоцитами индуцируют синтез ИЛ-17 [81, 82].

По данным клинических исследований, в сыворотке и синовиальной жидкости концентрация ИЛ-17А существенно выше, чем у пациентов с остеоартритом (а также с подагрой и травматическим артритом) и в контроле [83–92], коррелирует с активностью (DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка)), длительностью [83] и тяжестью РА [89-92], гиперпродукцией антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) [84], развитием субклинического синовита [86] и деструкцией суставов [87]. Отмечено увеличение спонтанной секреции ИЛ-17 в синовиальной ткани при РА по сравнению с пациентами с остеоартритом и контролем [57, 93]. Гиперэкспрессия мРНК ИЛ-17 в синовиальной мембране у пациентов с РА ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов [94]. Отмечено увеличение спонтанного синтеза ИЛ-17 лимфоцитами пациентов с РА [95]. ИЛ-17А- и ИЛ-17F-синтезирующие клетки обнаруживаются в составе синовиального инфильтрата и выстилающих клеток синовиальной ткани [96]. При раннем РА отмечается увеличение экспрессии ИЛ-17 генов в CD4 Т-клетках [97] и синтеза ИЛ-17А [98, 99]. Установлено, что Th17-, а не Th1-клетки участвуют в патогенезе раннего РА,

индуцируя синтез ММП и провоспалительных цитокинов [100]. В раннюю фазу РА реализуется феномен «пластичности» Th-клеток, что проявляется в увеличении числа Th17-клеток, несущих CD161 («маркер» трансформации Th1-клеток в Th17-клетки) [101].

Несмотря на широкий спектр провоспалительных эффектов, полагают, что ИЛ-17А обладают умеренной активностью по сравнению с другими цитокинами, участвующими в развитии воспаления. В то же время уникальным свойством ИЛ-17 является синергическое взаимодействие с цитокинами, участвующими в иммунопатогенезе РА (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 и др.), которые, в свою очередь, являются «мишенями» для противовоспалительной терапии. Особое значение может иметь связь между эффектами ИЛ-17 и ФНО-α – ключевым провоспалительным цитокином при РА [102], а также спондилоартрите (СпА) и псориатическом артрите (ПсА). По данным экспериментальных исследований, ФНО-α потенциирует эффект ИЛ-17А в отношении индукции синтеза ИЛ-6 и ИЛ-8 синовиоцитами [70, 103] и эксплантатами синовиальной оболочки [56, 58], полученными от пациентов с РА. Механизмы синергизма этих цитокинов могут быть связаны с тем, что ИЛ-17 (-A и -F) индуцирует экспрессию ФНО-рецепторов типа II и стабилизирует иРНК ФНО-α [60, 62, 104, 105] и других «воспалительных» мРНК (Cxcl1, Csf2) [106]. Примечательно, что на клеточном уровне синергический эффект ФНО-α и ИЛ-17 реализуется при последовательном их взаимодействии с клетками-мишенями ИЛ-17 и затем ФНО-α, но не наоборот [107]. Важным провоспалительным цитокином при РА является ИЛ-1 [108]. ИЛ-17 и ИЛ-1 обладают синергическим действием в отношении индукции синтеза ИЛ-6, лиганда хемокина (C-C мотив) 2, деструкции костной ткани и ингибиции ее формирования (модели костного эксплантанта) [109] и аддитивным эффектом в отношении продукции ЛИФ [59, 60, 110]. Сходные данные получены на модели коллагенового артрита у мышей [55, 111]. Комбинирование введение мАТ к ИЛ-1β и ИЛ-17 мышам с коллагеновым артритом подавляет развитие суставного воспаления, повреждение хряща и синтез ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФН-γ, RANKL и ММП-3 [55, 56]. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) в последнее годы привлекает внимание как перспективная мишень терапии РА [112]. Предварительные данные свидетельствуют о комплементарном и аддитивном эффектах ИЛ-17 и ГМ-КСФ при экспериментальном артрите [113] и аддитивном эффекте ИФН-γ и ИЛ-17 в отношении индукции синтеза ИЛ-6, ИЛ-8, ICAM-1 и оксида азота [103]. По предварительным оценкам, в синовиоцитах при РА ИЛ-17 индуцирует экспрессию около 100 генов, ФНО-α – около 1000 генов, а при комбинированном действии обоих цитокинов – более 10000 генов [96]. Эти данные подчеркивают тот факт, что активность воспаления в большей степени связана не с абсолютной концентрацией цитокинов, а с потенциалом их амплифицирующих эффектов, реализующихся в процессе межклеточных взаимодействий между Т-клетками и стромальными клетками сустава [114]. Таким образом, именно механизмы амплификации провоспалительных эффектов цитокинов, характерные для ИЛ-17, имеют очень важное значение в развитии воспаления суставов при РА.

В контексте патогенетического значения ИЛ-17 при РА представляют интерес данные, касающиеся ИЛ-17Е (ИЛ-25), который, как уже отмечалось, функционирует как рецепторный антагонист ИЛ-17. Установлено, что введение ИЛ-25 подавляет развитие коллагенового артрита и Th17-иммунного ответа [115]. Примечательно, что спонтанная секреция ИЛ-25 синовиоцитами, полученными от пациентов с РА, замедлена по отношению к ИЛ-6 и ИЛ-17А [116]. ИЛ-25 снижает синтез ИЛ-6, индуцированный ИЛ-17 и ФНО-α, причем оба цитокина подавляют синтез ИЛ-25. Кроме того, имеются данные о том, что в сыворотках пациентов с РА (40%) обнаруживаются аутоантитела к ИЛ-17, ассоциирующиеся со снижением выраженности деструкции суставов [117].

Ингибиторы ИЛ-17 при РА

В настоящее время проведены клинические исследований 4 типов мАТ, ингибирующих эффекты ИЛ-17, характеристика которых представлена в таблице 3. К ним относятся мАТ, блокирующие ИЛ-12/ИЛ-23, мАТ к ИЛ-17А, мАТ к ИЛ-17А/F, мАТ к ИЛ-17Р, а также биспецифические антитела, блокирующие ИЛ-17 и ФНО-α [118–120]. Проходят экспериментальное тестирование биспецифические антитела, специфичные в отношении ИЛ-17А и других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [121], ИЛ-1 [122] и BAFF (тибулизумаб) [123].

Материалы основных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), касающихся изучения эффективности ингибиторов ИЛ-17 при РА, суммированы в таблице 4.

Таблица 3. *Общая характеристика ингибиторов ИЛ-17 [6, 31, 33]*

Препараты	Зарегистрированные показания
Ингибиторы ИЛ-12/23	
• устекинумаб – человеческое мАТ к общей субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращающее связывание цитокинов с ИЛ-12Рβ на мембране иммунных клеток	Псориаз, ПсА
Ингибиторы ИЛ-17	
• секукинумаб – человеческое мАТ IgG1/к	Псориаз, ПсА, АС
• иксекизумаб – гуманизированное мАТ IgG4	
• бимекизумаб – человеческое мАТ IgG1 к ИЛ-17А и ИЛ-17F	Псориаз
• нетакимаб – гуманизированное мАТ к ИЛ-17А	Псориаз, ПсА, АС
Ингибиторы ИЛ-17 рецептора	
• бродалумаб – человеческое мАТ IgG2 и ИЛ-17 рецептору	Псориаз

Примечание: *ИЛ – интерлейкин; мАТ – моноклональное антитело; ПсА – псориатический артрит; IgG – иммуноглобулин G; АС – анкилозирующий спондилит*

Таблица 4. *Эффективность ингибиторов ИЛ-17 при ревматоидном артрите*

Авторы	Характеристика	Группы пациентов	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)	DAS28-СРБ<2,6
Секукинумаб						
Blanco F.J. et al. [124]	РПКИ (фаза III) ФНО-резистентные (*n*=551)	**24 недели**				
		СЕК 75 мг (*n*=137)	28,3	11,6	5,1	–1,7
		СЕК 150 мг (*n*=137)	30,7	16,8	10,2	–1,7
		АБА (*n*=137)	42,8	27,5	12,3	–2,3
		ПЛ (*n*=137)	18,8	9,4	5,1	–1,2
		52 недели				
		СЕК 75 мг (*n*=137)	56,5	26,1	6,5	–2,1
		СЕК 150 мг (*n*=137)	62,5	45,5	19,3	–2,5
		АБА (*n*=137)	74,7	51,9	22,8	–3,0
		ПЛ (*n*=137)	нд	нд	нд	нд
Секукинумаб						
Tahir H. et al. [125]	РПКИ (фаза III) ФНО-резистентные (*n*=637)	**24 недели**				
		СЕК 75 мг (*n*=210)	35,2	17,6	8,1	–
		СЕК 150 мг (*n*=213)	35,2	16,0	3,8	–
		ПЛ (*n*=214)	19,6	нд	нд	–
		52 недели				
		СЕК 75 мг (*n*=210)	57,7	23,8	10,0	–
		СЕК 150 мг (*n*=213)	27,7	23,8	9,8	–
		ПЛ (*n*=214)	нд	нд	нд	–
		104 недели				
		СЕК 75 мг (*n*=210)	74,6	37,3	13,4	–
		СЕК 150 мг (*n*=213)	69,4	38,9	16,7	–
		ПЛ (*n*=214)	нд	нд	нд	–
Burmester G.R. et al. [126]	РПКИ (фаза II) Резистентные к БПВП (*n*=100)	СЕК (*n*=68)	87,1	74,2	–	–2,14
		ПЛ (*n*=32)	25,0	17,9	–	–0,71
Иксекизумаб						
Genovese M.C. et al. [127]	РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату, ингибиторам ФНО-α	**Не получавшие ингибиторы ФНО-α**				
		ИКЗ 3 мг (*n*=40)	45	18	5	5
		ИКЗ 10 мг (*n*=35)	43	29	14	17
		ИКЗ 30 мг (*n*=37)	79	30	14	14
		ИКЗ 80 мг (*n*=57)	51	26	7	5
		ИКЗ 180 мг (*n*=37)	54	27	14	16
		Плацебо (*n*=54)	35	9	2	6
		Получавшие ингибиторы ФНО-α				
		ИКЗ 80 мг (*n*=65)	40	20	3	14
		ИКЗ 180 мг (*n*=59)	39	17	10	22
		Плацебо (*n*=64)	23	8	3	5
Бродалумаб						
Pavelka K. et al. [128]	РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату	БРМ 70 мг (*n*=63)	42	16	3	–
		БРМ 140 мг (*n*=63)	40	16	3	–
		БРМ 210 мг (*n*=63)	48	10	0	–
		Плацебо (*n*=63)	45	13	3	–
Бимекизумаб						
Glatt S. et al. [129]	РПКИ (фаза II) Резистентные к цертолизумабу	**20 недель**				
		ЦЗП+БМК (*n*=52)	60,5	34,9	14,0	45,7
		ЦЗП+ПЛ (*n*=27)	54,2	8,3	0	29,2
		32 недели				
		ЦЗП+БМК (*n*=52)	60,5	40,0	27,5	60,5
		ЦЗП+ПЛ (*n*=27)	47,8	26	21,7	47,8

Продолжение таблицы 4

Авторы	Характеристика	Группы пациентов	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)	DAS28-СРБ<2,6
АВТ-122						
Genovese M.C. et al. [130]	РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату	АВТ-122 60 мг (*n*=55)	61,8	34,5	21,8	21,8
		АВТ-122 120 мг/2 нед. (*n*=56)	75,0	46,4	17,9	37,5
		АВТ-122 120 мг/нед. (*n*=55)	80,0	47,3	36,4	41,8
		АДА 40 мг/2 нед. (*n*=56)	67,9	48,2	21,4	30,4
Ингибиторы ИЛ-12/23 и ингибиторы ИЛ-23						
Smolen J.S. et al. [131]	РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату	УСТ 90 мг/8 нед. (*n*=54)	53,7	22,2	14,8	66,7
		УСТ 90 мг/12 нед. (*n*=55)	54,5	14,5	5,5	60,0
		Комб. (*n*=109)	54,5	18,3	10,1	63,3
		ГУЗ 50 мг/8 нед. (*n*=55)	38,2	21,8	5,5	56,4
		ГУЗ 200 мг/8 нед. (*n*=54)	44,4	22,2	7,4	59,3
		Комб. (*n*=109)	41,3	22,2	6,4	57,8
		Плацебо (*n*=55)	40,0	14,5	5,5	43,6

Примечание: *ACR20, ACR50, ACR70 – соответственно 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФНО – фактор некроза опухоли; СЕК – секукинумаб; АБА – абатацепт; ПЛ – плацебо; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ИКЗ – иксекизумаб; БРМ – бродалумаб; ЦЗП – цертолизумаб пегол; БМК – бимекизумаб; АДА – адалимумаб; УСТ – устекинумаб; Комб. – комбинация; ГУЗ – гузелкумаб*

Секукинумаб

В первое исследование секукинумаба (СЕК) при РА было включено 52 пациента с высокой активностью, несмотря на лечение метотрексатом (МТ) [132]. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и СЕК (10 мг/кг) с промежутком 3 нед. Продолжительность наблюдения составила 16 нед. Согласно предварительному расчету, статистически значимые различия по эффективности между СЕК и плацебо (20%-е улучшение по критериям ACR (American College of Rheumatology) достигались при $p<0,20$. Через 6 нед. эффект терапии составил 27% в группе плацебо и 46% в группе СЕК ($p=0.12$). Положительный эффект СЕК развивался быстро, через 4 нед. ACR20 имело место у 50% пациентов, получавших СЕК, и у 31% получавших плацебо ($p=0,013$) и сохранялся в течение 16 нед. (54% и 31% соответственно; $p=0,08$). Сходные тенденции получены в отношении динамики индекса DAS28 ($p=0,16$) и СРБ ($p=0,001$). При анализе ROC-кривой СЕК был эффективней плацебо по ACR20 ($p=0,01$), индексу DAS28 ($p=0,03$) и динамике СРБ ($p=0,002$). Общая частота нежелательных реакций (НР) была сходной (81% на фоне СЕК и 65% на фоне плацебо); тяжелых НР не отмечено.

В многоцентровое РПКИ (фаза II) было включено 273 пациента с активным РА, несмотря на прием стабильной дозы МТ – 7,5–25,0 мг/нед. [133]. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо, СЕК 25 мг, СЕК 75 мг, СЕК 150 мг и СЕК 300 мг каждые 4 нед. Допускалось лечение глюкокортикоидами (доза <10 мг/день). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 16 нед. Хотя эффективность терапии в сравниваемых группах статистически значимо не различалась, первичной конечной точки достигло большее число пациентов, получавших высокую дозу СЕК, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (ПЛ). Эффект по ACR20 отмечен у 34%, 47%, 47% и 54% пациентов, получавших СЕК 25 мг, СЕК 75 мг, СЕК 150 мг и СЕК 300 мг, соответственно, а в группе плацебо – 36% пациентов. В то же время по динамике индекса DAS28-СРБ лечение СЕК во всем диапазоне доз было статистически значимо эффективнее плацебо, причем эти различия были заметны, начиная со 2-й недели терапии. Через 16 нед. концентрация СРБ была статистически значимо ниже на фоне СЕК, чем при приеме плацебо. Примечательно, что у пациентов, получавших СЕК в дозах 150 и 300 мг, эффективность терапии ассоциировалась с более высоким базальным уровнем СРБ (>10 мг/Л). У пациентов, у которых был отмечен эффект терапии СЕК, наблюдалась статистически значимая положительная динамика показателей качества жизни – индексы HRQOL (Health-Related Quality of Life), SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) и FACIT-FATIGUE (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale) [134]. НР отмечены у 47–61% пациентов, получавших СЕК, и у 58% пациентов в группе плацебо. Инфекционные осложнения включали главным образом острые респираторные заболевания: их частота не зависела от дозы СЕК и не отличалась от ПЛ (18–29% и 16% соответственно). Прерывание лечения из-за НР имело место у 2% пациентов на фоне плацебо и СЕК в различных дозах.

В открытой фазе этого исследования пациенты, не «ответившие» на лечение СЕК 25 мг и 75 мг, продолжили лечение препаратом в дозе 150 мг; пациенты, не «ответившие» на СЕК 150 мг – в дозе 300 мг, получавшие 300 мг продолжили лечение СЕК в той же дозе [135]. Пациентам группы плацебо был назначен СЕК (150 мг). Длительность лечения составила 52 нед. Наиболее выраженный эффект на протяжении всего периода исследования имел место у пациентов, получавших СЕК (150 мг), который по ACR50 (50%-е улучшение по критериям ACR) через 24 нед. отмечен у 50% пациентов, а через 52 нед. – у 55% пациентов, что ассоциировалось с положительной динамикой индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire) – 0,6 и 0,8 соответственно. Частота развития ремиссии по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) составила в группе пациентов, получавших СЕК (150 мг), 12% через 16 нед., 30% – через 24 нед. и 40% через 52 нед. У пациентов, изначально не ответивших на лечение, эскалация дозы препарата не приводила к значимому клиническому эффекту.

В другом РПКИ фазы II оценивалась эффективность СЕК в группе, состоящей из 221 пациента с РА, резистентного к терапии МТ [136]. Пациенты были рандомизированы

на три группы (2:2:1), из которых группа 1 (n=88) получала внутривенно (в/в) «насыщающую» дозу СЕК (10 мг/кг) при включении в исследование, через 2 и 4 нед, а затем 150 мг подкожно (п/к) каждые 4 нед.; группа 2 (n=89) – «насыщающую» дозу 150 мг/нед. в течение 5 нед., а затем 150 мг 1 раз в 4 нед.; пациенты, включенные в группу плацебо (n=44), начинали терапию СЕК через 16 нед. (150 мг/4 нед.). В сравниваемых группах не отмечено статистически значимых различий в эффективности терапии по ACR20. В то же время при объединении пациентов, получавших СЕК, в одну группу отмечена статистически значимо более высокая эффективность СЕК по сравнению с плацебо (p<0,05), причем эти различия были заметны, начиная с 1-й и по 16-ю нед. Эффективность по ACR50 и ACR70 (70%-е улучшение по критериям ACR) была низкая, но в целом выше на фоне СЕК, чем на фоне плацебо: ACR50 – 19,2% и 9,1%, ACR70 – 7,9% и 2,3% в группах СЕК и плацебо соответственно. Снижение значений индексов DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов) и DAS28-СРБ было выражено в большей степени (p<0,05) на фоне СЕК, чем на фоне плацебо. Следует обратить внимание на отсутствие статистически значимых различий в эффективности СЕК в зависимости от схемы лечения, а именно в/в или п/к и введения насыщающей дозы СЕК. Эффективность СЕК по другим «вторичным конечным точкам» (оценка выраженности боли и общего состояния по мнению врача и пациента, HAQ), а также динамика концентрации СРБ также были выше, чем в группе плацебо (p<0,05).

В исследовании фазы II изучались клиническая эффективность СЕК (10 мг/кг в/в каждые 2 нед.) у пациентов РА, резистентных к МТ, ранее не получавших ГИБП, и связь с носительством *HLA-DRB1* [126]. Основанием для этого анализа были данные о функциональной роли *HLA-DRB1*SE* (иммуногенетический маркер РА) в поляризации иммунного ответа при РА по Th17-типу [137]. Продемонстрированы более высокая эффективность СЕК по сравнению с плацебо по ACR20 (87,1% и 25,0% соответственно) и положительная динамика индекса DAS28 через 28 нед. Однако связи между эффективностью СЕК и носительством *HLA-DRB1*04* не отмечено. В то же время, по мнению авторов, нельзя исключить роль носительства *HLA-DRB1*04* и *HLA-DRB1*SE* и серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ) как возможных предикторов эффективности СЕК при РА. При более детальном анализе полученных результатов оказалось, что у носителей этих аллелей полностью отсутствовал эффект плацебо (главным образом, популяция российских пациентов), в то время как у больных, не имеющих этих аллелей, отмечалась положительная динамика активности заболевания в группе как СЕК, так и плацебо. Примечательно, что, по данным экспериментальных исследований, основанных на пересадке синовиальной ткани пациентов с РА мышам SCID (severe combined immunodeficiency), оказалось, что СЕК эффективен только при высоком содержании в синовиальной ткани CD3+ Т-клеток [138].

В РПКИ фазы III (NURTURE) [124] был включен 551 пациент с активным РА, резистентным к ингибиторам ФНО. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (1:1:1:1) – получавшие СЕК (в/в 10 мг/к, исходно, через 2 и 4 нед.) с последующим переходом на СЕК п/к в дозе 150 или 75 мг каждые 4 нед., ингибитор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт (АБА) и плацебо. Эффект по ACR20 (первичная конечная точка) на фоне СЕК 150 мг (30,7%) отмечен чаще (p=0,036), а на фоне СЕК 75 мг (28,3%) приближался к статистической значимости (p=0,0916), в сравнении с таковым при использовании плацебо (18,8%). Эффективность АБА отмечена у 42,8% пациентов. Статистически значимая положительная динамика индекса DAS28-СРБ имела место только в группе пациентов, получавших СЕК 150 мг (p=0,0495), но не СЕК 75 мг, а динамики HAQ-DI и эффекта ACR50 не отмечено. Следует подчеркнуть, что 104-недельный период завершили только 237 (37,2%) пациентов, чаще по решению спонсора РПКИ (23,1%), чем по причине неэффективности терапии (16,6%).

В РПКИ фазы III (REASSURE) [125] вошло 637 пациентов РА, резистентных к ингибиторам ФНО, которые были рандомизированы (1:1:1) на 3 группы – СЕК 150 мг, СЕК 75 мг и плацебо. Через 16 нед. пациенты в группе плацебо, у которых не было эффекта (ACR20⩽20% от исходного) были повторно рандомизированы (1:1) на группы СЕК 75 мг и СЕК 150 мг. Через 24 нед. по ACR20 (первичная конечная точка) лечение СЕК 75 мг и СЕК 150 мг было эффективнее лечения плацебо (35,2% против 19,6%; p=0.0009). Эффективность по ACR50 также была статистически значимо выше в группах СЕК 150 мг (17,6%; отношение шансов (OR, odds ratio) – 269; p=0,0031) и СЕК 75 мг (16,6%; OR=3,03; p=0,0008), чем в группе плацебо (6,5%). По вторичным конечным точкам (HAQ, включавшей динамику прогрессирования деструкции суставов по счету vdH-mTSS (Sharp/van der Heijde) и длительность сохранения эффекта (ACR70) на фоне СЕК имела место более выраженная положительная динамика этих показателей, но не достигавшая статистической значимости по сравнению с плацебо. Через 52 нед. средняя динамика счета vdH-mTSS в группе СЕК 75 мг была выше, чем в группе СЕК 150 мг (1,66 и 2,21 соответственно), а через 104 нед. – 3,83 и 5,58 соответственно.

Эффективность СЕК при РА подтверждена в метаанализе [139], в котором были проанализированы материалы трех РПКИ фазы III [124, 125, 140], включавших 1292 пациента с РА, резистентных к ингибиторам ФНО-α, среди которых 859 пациентов получали СЕК и 433 – плацебо. Установлено, что через 24 нед. СЕК (75 мг, 150 мг и объединенная группа, включавшая СЕК 75 мг и 150 мг) был эффективнее плацебо по ACR20 (относительный риск (RR, relative risk) – 1,66; p<0,0001), ACR50 (RR=1,64; p<0,00001) и ACR70 (RR=1,64; p<0,00001). Различия в эффективности (ACR20) СЕК в дозе 150 мг по сравнению с СЕК 75 мг были статистически не значимы (RR=1,03). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что эффект по ACR50 на фоне лечения СЕК 150 мг (RR=1,88; p=0,0009), СЕК 75 мг (RR=1,68; p=0,05) и СЕК 150+75 мг (RR=1,17; p=0,006) был статистически значимо выше, чем в группе плацебо. В то же время по ACR70 эффективность СЕК по сравнению с плацебо была выше только в группах СЕК 150 мг (RR=2,15; p=0,02) и СЕК 150+75 мг (RR=2,03; p=0,02), в то время как в группе СЕК 75 мг (RR=1,81; p=0,17) данный показатель не отличался от такового в группе плацебо.

Иксекизумаб

В РПКИ фазы II, касающееся оценки эффективности других мАТ к ИЛ-17А – иксекизумаба (ИКЗ) [127], вошли пациенты, не получавшие ингибиторы ФНО (n=260), и пациенты, резистентные к терапии этими препаратами

(n=188). При оценке полученных результатов с использованием логистической регрессии был установлен достоверный дозо-зависимый эффект (12 нед.) ИКЗ по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО-α (p=0,031) и у пациентов с неадекватным эффектом терапии ингибиторами ФНО-α (p<0,05). Кроме того, лечение ИКЗ ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой индексов активности DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и концентрации СРБ (p<0,05 по сравнению с плацебо). Отмечено быстрое развитие эффекта (в течение 3 дней) при оценке всех исследованных индексов активности РА (p<0,05). Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в основной и контрольной группах была сходной.

Бимекизумаб

В РПКИ фазы II впервые изучалась эффективность и безопасность бимекизумаба (БКЗ), представляющего собой мАТ, блокирующие эффекты ИЛ-17А и ИЛ-17F, на фоне применения ингибитора ФНО-α цертолизумаба пэгол (ЦЗП) [129]. В исследование было включено 159 пациентов, получавших лечение ЦЗП. Через 8 нед. пациенты, у которых не было достигнуто низкой активности (DAS28-СРБ⩽3,2), были рандомизированы (2:1) на группы: ЦЗП в комбинации с БКЗ и ЦЗП в комбинации с плацебо. Установлено, что назначение БКЗ позволяет повысить эффективность терапии по всем исследованным параметрам эффективности (DAS28-СРБ, ACR50/70), хотя через 32 нед. различия в эффективности терапии в сравниваемых группах были менее заметны. Интересно, что положительная динамика DAS28-СРБ в группе БЗК была в большей степени связана с влиянием на параметр общей оценки состояния здоровья, чем числа болезненных и припухших суставов. Важно, что назначение БКЗ пациентам, получавшим базовую терапию ЦЗП, не приводило к нарастанию частоты НР.

Биспецифические (с двойным вариабильным доменом) мАТ к ФНО-α и ИЛ-17А (АВТ-122)

По данным экспериментальных исследований на модели коллагенового артрита, одномоментная нейтрализация ФНО-α и ИЛ-17А с использованием двух мАТ более эффективна, чем нейтрализация каждого цитокина в отдельности [118]. Это послужило основанием для разработки биспецифических мАТ, блокирующих ФНО-α и ИЛ-17А (АВТ-122) [130] и изучения их эффективности у пациентов с РА. В рамках исследования фазы II, в которое было включено 222 пациента, не получавших ранее ГИБП, пациенты были рандомизированы на две группы: АВТ-122 в дозах 60 мг/2 нед., 120 мг/нед. и 120 мг/2 нед., ингибитор ФНО-α – адалимумаб (АДА). В целом через 12 нед. статистически значимых различий в эффективности и частоте НЛР между АВТ-122 и АДА не отмечено, хотя абсолютная эффективность терапии АВТ-122 в дозе 120 мг была выше, чем АДА. По данным исследования открытой фазы, в которое вошли пациенты с РА и ПсА, эффект АВТ-122 сохранялся в течение 36 недель [141]. На основании изучения связи между экспрессией генов (Affymetrix GeneChip Human Gene 2.0 ST arrays), метилирования ДНК (Illumina Infinium Human Methylation 450K BeadChips) и мультиплексного анализа сывороточных белков (Milliplex или Myriad-RBM) и эффективностью терапии (ACR20/50/70) было высказано предположение, что ингибиция ФНО-α имеет более важное значение в реализации эффективности биспецифических мАТ, чем ингибиция ИЛ-17А [142]. В другом исследовании не отмечено различий в эффективности АВТ-122 в дозе 240 мг/нед. и АДА у пациентов с ПсА [143].

Обсуждение

Данные РПКИ, в которые вошли преимущественно пациенты с развернутым РА, резистентные к лечению ингибиторами ФНО-α, свидетельствуют о статистически значимом, но относительно умеренном эффекте мАТ к ИЛ-17А [139]. В то же время в этой популяции резистентных пациентов с РА мАТ к ИЛ-17 в целом не отличаются по эффективности от ГИБП с другими механизмами действия, зарегистрированных для лечения РА (табл. 5).

Таблица 5. *Сравнительная эффективность ингибиторов ИЛ-17 и ГИБП, зарегистрированных для лечения РА у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО-α*

Препараты	Эффект (ACR70), %
Абатацепт (сравнение с плацебо) [144]	10,2
Абатацепт (сравнение с СЕК) [124]	12,3
Голимумаб (сравнение с плацебо) [145]	12,0
Тоцилизумаб (сравнение с плацебо) [146]	12,4
Ритуксимаб (сравнение с плацебо) [147]	12,0
Секукинумаб (сравнение с АБА) [124]	10,2
Иксекизумаб (сравнение с плацебо) [127]	14,0

Примечание: *ACR70 – 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); СЕК – секукинумаб; АБА – абатацепт*

Создается впечатление, что исследования ингибиторов ИЛ-17 при РА были остановлены в большей степени по административным причинам и в связи оптимистическими результатами их применения при псориазе, анкилозирующем спондилите (АС) и ПсА, чем из-за неудовлетворительных результатов РПКИ при РА.

Рассматривая перспективы применения ГИБП (в том числе мАТ к ИЛ-17) при РА, следует акцентировать внимание на общих проблемах «таксономии» иммунопатогенетических механизмов ИВРЗ с точки зрения преобладающих типов иммунного ответа, которые характеризуются специфическим профилем синтеза цитокинов [148–150], но могут меняться на разных (ранней, развернутой или поздней) стадиях РА [17] и под влиянием противовоспалительной терапии. Согласно концепции цитокиновых автографов, развитие иммунопатологического процесса при РА характеризуется гиперпродукцией ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-22, ИЛ-33, хемокинового лиганда 11 и -13 (С-Х-С мотив), а при СпА (включая ПсА) преобладает синтез ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-22, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α [150]. Как уже отмечалось, ИЛ-17 обладает множественными перекрещивающимися с другими «провоспалительными» цитокинами амплифицирующими и аддитивными эффектами, поддерживающими развитие хронического воспаления при РА и других ИВРЗ. Однако при псориазе, ПсА и АС при использовании мАТ к ИЛ-17А получены более впечатляющие результаты в отношении эффективности, чем при РА [151, 152]. Полагают, что причины умеренной

эффективности мАТ к ИЛ-17 при РА могут быть связаны с рядом факторов. К ним относят существование ИЛ-17-зависимых субтипов РА [153], различную роль цитокинов семейства ИЛ-17 на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) [17, 32], характеристики самого ИЛ-17, который в большей степени обладает свойствами иммунорегуляторного, чем эффекторного, цитокина. Например, концентрация ИЛ-17 в периферической крови существенно ниже, чем ИЛ-6 [87]. Активация Th17-иммунного ответа как в отношении синтеза ИЛ-17, так и уровня Th17-клеток в крови и синовиальной ткани при РА отличается большой гетерогенностью [153, 154]. Блокада только ИЛ-17А может быть недостаточной для эффективного контроля воспаления при развернутом РА, связанного с независимой от ИЛ-17 гиперпродукцией ФНО-α и других провоспалительных цитокинов [155–158]. Наряду с ИЛ-17А Th17 синтезируют ИЛ-17F, участвующий в развитии воспаления при РА. Комбинированная терапия бимекизумабом (мАТ к ИЛ-17А и ИЛ-17F) и ингибитором ФНО-α (ЦЗП) у пациентов с недостаточным эффектом ЦЗП позволяет преодолеть резистентность к терапии, по крайней мере в краткосрочной перспективе [129]. Примечательно, что на фоне лечения ингибиторами ФНО-α у «ответчиков» на терапию наблюдается статистически значимое снижение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ-17А, а также ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23 и ФНО-α в периферической крови и нарастание числа Th17-клеток и концентрации ИЛ-17А у пациентов, у которых клинический эффект отсутствовал [155]. Сходные данные в отношении динамики Th17, ИЛ-17, ИЛ-6 и DAS28 в зависимости от эффективности терапии ингибиторами ФНО-α получены другими авторами [156, 159, 160]. В недавних исследованиях было показано, что в полости сустава у пациентов с РА Th17-клетки трансформируются в так называемые ex-Th17 (неклассические) клетки, которые теряют способность синтезировать ИЛ-17 и начинают синтезировать ИФН-γ (феномен пластичности Th17-клеток). При этом ex-Th17-клетки сохраняют патогенный потенциал в отношении индукции синтеза «провоспалительных» цитокинов (ФНО-α и ГМ-КСФ) и резистентны к ингибирующему действию Трег-клеток [161]. В то же время, по данным других исследований, в синовиальной жидкости пациентов с РА присутствуют «классические» Th17-клетки [154]. Можно предположить, что классические Th17-клетки имеют большее патогенетическое значение на ранних стадиях РА, в то время как ex-Th17 – в развернутой и поздней стадиях заболевания. При этом ФНО-α способствует трансформации Th17-клеток в ex-Th17-клетки. Увеличение уровня ИЛ-17А+ИФН-γ ex-Th17-клеток в периферической крови ассоциируется с хорошим эффектом терапии ингибиторами ФНО-α, в то время как высокая концентрация ИЛ-23 (компонент оси ИЛ-17/ИЛ-23), напротив, коррелирует с резистентностью к терапии [162]. Примечательно, что увеличение сывороточной концентрации ИЛ-17А наблюдается в большей степени при раннем, чем при развернутом РА, и коррелирует с уровнем ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α и ИФН-γ [97].

Целесообразность дальнейших исследований, касающихся оценки эффективности ингибиторов ИЛ-17А, в первую очередь препарата Нетакимаб (Биокад), требует специального обсуждения в аспекте выделения групп пациентов с РА, у которых развитие заболевания может характеризоваться преобладанием Th17-типа иммунного ответа. По нашему мнению, изучение эффективности Нетакимаба при РА не только оправдано с клинических позиций, но и теоретически обосновано, учитывая данные о роли активации Th17-типа иммунного ответа в инициации патологического процесса при РА, а также для совершенствования персонифицированной терапии РА. У пациентов с ранним РА, резистентных к монотерапии метотрексатом, эффективность мАТ к ИЛ-17А (СЕК) изучена только в одном исследовании [126]. В дальнейших исследованиях акцент следует сделать на пациентов с серонегативным по РФ и АЦБ вариантом РА, представляющим собой особый субтип РА [163, 164], встречающийся у 20–30% всех пациентов с РА [1]. Примечательно, что, по данным эпидемиологических исследований, за период с 2005 по 2014 г. в популяции наблюдается четкая тенденция к нарастанию частоты серонегативного и снижению частоты серопозитивного РА [165]. Примечательно, что пациенты с серонегативным РА в целом имеют высокую активность воспаления, выраженность боли и нарушение качества жизни, а выраженность прогрессирования деструкции суставов не различается [166–179]. При РА отмечена связь между увеличением концентрации ИЛ-17 и 14-3-3ή, более характерная для серонегативного, чем для серопозитивного РА [170]. Кроме того, при серонегативном РА встречаются пациенты с атипичными (периферический артрит, энтезит, воспалительные боли в спине и др.) «перекрестными» клиническими проявлениями со СпА [171] и ПсА [172]. При длительном наблюдении приблизительно у 10% пациентов с серонегативным РА последний трансформируется в СпА [173]. В недавнем исследовании представлена группа пациентов с РА, имеющих признаки сакроилита по данным магнитно-резонансной томографии (22%), позитивные по HLA-B27 (35,2%) и имеющих воспалительные боли в спине [174]. Сходные данные получены другими авторами [175]. Однако сочетание РА и АС у одного и того же пациента наблюдается весьма редко [176, 177]. Наконец, эффективность ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, таких как ритуксимаб [178] и абатацепт [179, 180], выше у серопозитивных, чем у серонегативных пациентов с РА, а данные, касающиеся ингибиторов ФНО-α и ингибиторов ИЛ-6, противоречивы [180–182].

В перспективе могут представлять интерес исследования нетакимаба у пациентов с РА с резистентностью не к ингибиторам ФНО-α, а к другим ГИБП (например, к ингибиторам ИЛ-6), или к комбинированной терапии ингибиторами ИЛ-17 и ИЛ-6.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения 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

1. 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
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
3. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
4. Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL (ed.). Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS; 2013 (In Russ.)].
5. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
6. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
8. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
9. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596
10. Winthrop KL, Isaacs JD, Mease PJ, Boumpas DT, Baraliakos X, Gottenberg JE, et al. Unmet need in rheumatology: Reports from the Advances in Targeted Therapies meeting, 2022. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan 26:ard-2022-223528. doi: 10.1136/ard-2022-223528
11. Ajeganova 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
12. 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
13. Zhao J, Guo S, Schrodi SJ, He D. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: Mechanisms and clinical implications. *Front Immunol*. 2021;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122
14. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep*. 2019;28(9):2455-2470.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.091
15. Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, Hackney JA, Barnes MR, Bombardieri M, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):761-772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539
16. Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, Sciacca E, Çubuk C, Giorli G, et al.; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: Synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(6):1256-1268. doi: 10.1038/s41591-022-01789-0
17. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
18. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
19. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405
20. Sebastiani M, Vacchi C, Manfredi A, Cassone G. Personalized medicine and machine learning: A roadmap for the future. *J Clin Med*. 2022;11(14):4110. doi: 10.3390/jcm11144110
21. Lin CMA, Cooles FAH, Isaacs JD. Precision medicine: The precision gap in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(12):725-733. doi: 10.1038/s41584-022-00845-w
22. Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: Towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):590-599. doi: 10.1038/s41584-020-0491-4
23. Heutz J, de Jong PHP. Possibilities for personalised medicine in rheumatoid arthritis: Hype or hope. *RMD Open*. 2021;7:e001653. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001653
24. Mucke J, Krusche M, Burmester GR. A broad look into the future of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221076211. doi: 10.1177/1759720X221076211
25. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
26. 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
27. 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
28. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*. 2017;542(7639):110-114. doi: 10.1038/nature20810
29. Paroli M, Caccavale R, Fiorillo MT, Spadea L, Gumina S, Candela V, et al. The double game played by Th17 cells in infection: Host defense and immunopathology. *Pathogens*. 2022;11(12):1547. doi: 10.3390/pathogens11121547
30. 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
31. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
32. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415-429. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
33. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya*

Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
34. van Hamburg JP, Tas SW. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2018;87:69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006
35. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):47-62. doi: 10.1007/s00281-022-00912-0
36. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
37. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5
38. Robert M, Miossec P, Hot A. The Th17 pathway in vascular inflammation: Culprit or consort? *Front Immunol*. 2022;13:888763. doi: 10.3389/fimmu.2022.888763
39. Jiang X, Zhou R, Zhang Y, Zhu T, Li Q, Zhang W. Interleukin-17 as a potential therapeutic target for chronic pain. *Front Immunol*. 2022;13:999407. doi: 10.3389/fimmu.2022.999407
40. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430-437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-437 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
41. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):668-677. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
42. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: A historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):860-865. doi: 10.1038/s41423-021-00644-5
43. Robert M, Miossec P. IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: From synovitis expression to circulating bioactive levels. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364
44. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
45. Zwicky P, Unger S, Becher B. Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20191123. doi: 10.1084/jem.20191123
46. Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):283-297. doi: 10.1007/s00281-019-00733-8
47. Pöllinger B, Junt T, Metzler B, Walker UA, Tyndall A, Allard C, et al. Th17 cells, not IL-17+ γδ T cells, drive arthritic bone destruction in mice and humans. *J Immunol*. 2011;186(4):2602-2612. doi: 10.4049/jimmunol.1003370
48. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol*. 2003;171(11):6173-6177. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6173
49. Plater-Zyberk C, Joosten LA, Helsen MM, Koenders MI, Baeuerle PA, van den Berg WB. Combined blockade of granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 17 pathways potently suppresses chronic destructive arthritis in a tumour necrosis factor alpha-independent mouse model. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):721-728. doi: 10.1136/ard.2007.085431
50. Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Joosten LA, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):650-659. doi: 10.1002/art.20001
51. Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):802-805. doi: 10.1002/art.10173
52. Chao CC, Chen SJ, Adamopoulos IE, Davis N, Hong K, Vu A, et al. Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. 2011;44(3):243-252. doi: 10.3109/08916934.2010.517815
53. Koenders MI, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Helsen MM, Di Padova FE, et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am J Pathol*. 2005;167(1):141-149. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62961-6
54. Ishiguro A, Akiyama T, Adachi H, Inoue J, Nakamura Y. Therapeutic potential of anti-interleukin-17A aptamer: suppression of interleukin-17A signaling and attenuation of autoimmunity in two mouse models. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):455-466. doi: 10.1002/art.30108
55. Zhang Y, Ren G, Guo M, Ye X, Zhao J, Xu L, et al. Synergistic effects of interleukin-1β and interleukin-17A antibodies on collagen-induced arthritis mouse model. *Int Immunopharmacol*. 2013;15(2):199-205. doi: 10.1016/j.intimp.2012.12.010
56. Li Q, Ren G, Xu L, Wang Q, Qi J, Wang W, et al. Therapeutic efficacy of three bispecific antibodies on collagen-induced arthritis mouse model. *Int Immunopharmacol*. 2014;21(1):119-127. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.018
57. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):963-970. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<963::AID-ANR15>3.0.CO;2-E
58. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*. 1998;161(1):409-414.
59. Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: Regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *J Immunol*. 2001;167(10):6015-6020. doi: 10.4049/jimmunol.167.10.6015
60. Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, Guerne PA, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2000; 12(7):1092-1099. doi: 10.1006/cyto.2000.0681
61. Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5):727-732. doi: 10.1136/ard.2010.143768
62. Hot A, Zrioual S, Toh ML, Lenief V, Miossec P. IL-17A- versus IL-17F-induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in rheumatoid synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(2):341-348. doi: 10.1136/ard.2010.132233
63. Hwang SY, Kim JY, Kim KW, Park MK, Moon Y, Kim WU, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6(2):R120-R128. doi: 10.1186/ar1038
64. Zrioual S, Toh ML, Tournadre A, Zhou Y, Cazalis MA, Pachot A, et al. IL-17RA and IL-17RC receptors are essential for IL-17A-induced ELR+ CXC chemokine expression in synoviocytes and are overexpressed in rheumatoid blood. *J Immunol*. 2008; 180(1):655-663. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.655
65. Li G, Zhang Y, Qian Y, Zhang H, Guo S, Sunagawa M, et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF-κB/HIF-1α pathway. *Mol Immunol*. 2013; 53(3):227-236. doi: 10.1016/j.molimm.2012.08.018
66. Hot A, Zrioual S, Lenief V, Miossec P. IL-17 and tumour necrosis factor α combination induces a HIF-1α-dependent invasive phenotype in synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(8):1393-1401. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200867
67. Moran EM, Mullan R, McCormick J, Connolly M, Sullivan O, Fitzgerald O, et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: Synergy with tumour necrosis factor-alpha, Oncostatin M and response

to biologic therapies. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(4):R113. doi: 10.1186/ar2772
68. Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, Laface D, Blumenschein W, Iwakura Y, et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(1):R29. doi: 10.1186/ar2936
69. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006; 203(12):2673-2682. doi: 10.1084/jem.20061775
70. Lavocat F, Maggi L, Annunziato F, Miossec P. T-cell clones from Th1, Th17 or Th1/17 lineages and their signature cytokines have different capacity to activate endothelial cells or synoviocytes. *Cytokine*. 2016; 88:241-250. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.019
71. Lavocat F, Osta B, Miossec P. Increased sensitivity of rheumatoid synoviocytes to Schnurri-3 expression in TNF-α and IL-17A induced osteoblastic differentiation. *Bone*. 2016; 87:89-96. doi: 10.1016/j.bone.2016.04.008
72. Dharmapatni AA, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C, Weedon HM, et al. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R51. doi: 10.1186/ar3294
73. Park JS, Park MK, Lee SY, Oh HJ, Lim MA, Cho WT, et al. TWEAK promotes the production of interleukin-17 in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2012;60(1):143-149. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.285
74. Daoussis D, Andonopoulos AP, Liossis SN. Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG axis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(5):369-383. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.008
75. Honorati MC, Neri S, Cattini L, Facchini A. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14(4):345-352. doi: 10.1016/j.joca.2005.10.004
76. Zhang Q, Wu J, Cao Q, Xiao L, Wang L, He D, et al. A critical role of Cyr61 in interleukin-17-dependent proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3602-3612. doi: 10.1002/art.24999
77. Lee SY, Kwok SK, Son HJ, Ryu JG, Kim EK, Oh HJ, et al. IL-17-mediated Bcl-2 expression regulates survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through STAT3 activation. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R31. doi: 10.1186/ar4179
78. Benedetti G, Bonaventura P, Lavocat F, Miossec P. IL-17A and TNF-α increase the expression of the antiapoptotic adhesion molecule Amigo-2 in arthritis synoviocytes. *Front Immunol*. 2016; 7:254. doi: 10.3389/fimmu.2016.00254
79. Toh ML, Gonzales G, Koenders MI, Tournadre A, Boyle D, Lubberts E, et al. Role of interleukin 17 in arthritis chronicity through survival of synoviocytes via regulation of synoviolin expression. *PLoS One*. 2010;5(10):e13416. doi: 10.1371/journal.pone.0013416
80. Kim EK, Kwon JE, Lee SY, Lee EJ, Kim DS, Moon SJ, et al. IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy. *Cell Death Dis*. 2017;8(1):e2565. doi: 10.1038/cddis.2016.490
81. Eljaafari A, Tartelin ML, Aissaoui H, Chevrel G, Osta B, Lavocat F, et al. Bone marrow-derived and synovium-derived mesenchymal cells promote Th17 cell expansion and activation through caspase 1 activation: Contribution to the chronicity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2147-2157. doi: 10.1002/art.34391
82. Noack M, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Interaction among activated lymphocytes and mesenchymal cells through podoplanin is critical for a high IL-17 secretion. *Arthritis Res Ther*. 2016;18: 148. doi: 10.1186/s13075-016-1046-6
83. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1201-1207. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
84. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR, Knol EF, Huizinga TW, Toes RE, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R150. doi: 10.1186/ar3466
85. Ziolkowska M, Koc A, Luszczykiewicz 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
86. 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.cyto.2022.155837
87. Ndongo-Thiam N, Miossec P. A cell-based bioassay for circulating bioactive IL-17: Application to destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1629-1631. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207110
88. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999;103(9):1345-1352. doi: 10.1172/JCI5703
89. Siloşi I, Boldeanu MV, Cojocaru M, Biciuşcă V, Pădureanu V, Bogdan M, et al. The relationship of cytokines IL-13 and IL-17 with autoantibodies profile in early rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2016;2016:3109135. doi: 10.1155/2016/3109135
90. Costa CM, Santos MATD, Pernambuco AP. Elevated levels of inflammatory markers in women with rheumatoid arthritis. *J Immunoassay Immunochem*. 2019;40(5):540-554. doi: 10.1080/15321819.2019.1649695
91. Schofield C, Fischer SK, Townsend MJ, Mosesova S, Peng K, Setiadi AF, et al. Characterization of IL-17AA and IL-17FF in rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. *Bioanalysis*. 2016;8(22):2317-2327. doi: 10.4155/bio-2016-0207
92. Lee YH, Bae SC. Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: A meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2017;93(1102):465-471. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134637
93. Honorati MC, Meliconi R, Pulsatelli L, Canè S, Frizziero L, Facchini A. High *in vivo* expression of interleukin-17 receptor in synovial endothelial cells and chondrocytes from arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(5):522-527. doi: 10.1093/rheumatology/40.5.522
94. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1122-1131. doi: 10.1002/art.21749
95. Kim KW, Cho ML, Park MK, Yoon CH, Park SH, Lee SH, et al. Increased interleukin-17 production via a phosphoinositide 3-kinase/Akt and nuclear factor kappaB-dependent pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1):R139-R148. doi: 10.1186/ar1470
96. Zrioual S, Ecochard R, Tournadre A, Lenief V, Cazalis MA, Miossec P. Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*. 2009;182(5):3112-3120. doi: 10.4049/jimmunol.0801967
97. Lee K, Min HK, Koh SH, Lee SH, Kim HR, Ju JH, et al. Prognostic signature of interferon-γ and interleurkin-17A in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):999-1005. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkbvch
98. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):383-391. doi: 10.1002/art.27186
99. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R784-R795. doi: 10.1186/ar1733

100. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AM, Colin EM, Hazes JM, et al. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):73-83. doi: 10.1002/art.30093
101. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Kobashigawa T, Yamanaka H. Elevated ratio of Th17 cell-derived Th1 cells (CD161(+)Th1 cells) to CD161(+)Th17 cells in peripheral blood of early-onset rheumatoid arthritis patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4186027. doi: 10.1155/2016/4186027
102. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? *Annu Rev Immunol*. 2001;19:163-196. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.163
103. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183(6):2593-2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
104. Hartupee J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. *J Immunol*. 2007;179(6):4135-4141. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.4135
105. Hartupee J, Liu C, Novotny M, Sun D, Li X, Hamilton TA. IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. *J Immunol*. 2009;182(3):1660-1666. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1660
106. Herjan T, Hong L, Bubenik J, Bulek K, Qian W, Liu C, et al. IL-17-receptor-associated adaptor Act1 directly stabilizes mRNAs to mediate IL-17 inflammatory signaling. *Nat Immunol*. 2018;19(4):354-365. doi: 10.1038/s41590-018-0071-9
107. Beringer A, Thiam N, Molle J, Bartosch B, Miossec P. Synergistic effect of interleukin-17 and tumour necrosis factor-α on inflammatory response in hepatocytes through interleukin-6-dependent and independent pathways. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(2):221-233. doi: 10.1111/cei.13140
108. Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(Suppl 2):ii3-ii10. doi: 10.1093/rheumatology/keg326
109. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, van Den Berg W, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2001;3(3):168-177. doi: 10.1186/ar294
110. Kehlen A, Pachnio A, Thiele K, Langner J. Gene expression induced by interleukin-17 in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis: upregulation of hyaluronan-binding protein TSG-6. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(4):R186-R192. doi: 10.1186/ar762
111. Wu Q, Wang Y, Wang Q, Yu D, Wang Y, Song L, et al. The bispecific antibody aimed at the vicious circle of IL-1β and IL-17A, is beneficial for the collagen-induced rheumatoid arthritis of mice through NF-κB signaling pathway. *Immunol Lett*. 2016;179:68-79. doi: 10.1016/j.imlet.2016.09.001
112. Lee KMC, Achuthan AA, Hamilton JA. GM-CSF: A promising target in inflammation and autoimmunity. *Immunotargets Ther*. 2020;9:225-240. doi: 10.2147/ITT.S262566
113. van Nieuwenhuijze AE, van de Loo FA, Walgreen B, Bennink M, Helsen M, van den Bersselaar L, et al. Complementary action of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-17A induces interleukin-23, receptor activator of nuclear factor-κB ligand, and matrix metalloproteinases and drives bone and cartilage pathology in experimental arthritis: Rationale for combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):163. doi: 10.1186/s13075-015-0683-5
114. Dakin SG, Coles M, Sherlock JP, Powrie F, Carr AJ, Buckley CD. Pathogenic stromal cells as therapeutic targets in joint inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(12):714-726. doi: 10.1038/s41584-018-0112-7
115. Liu D, Cao T, Wang N, Liu C, Ma N, Tu R, et al. IL-25 attenuates rheumatoid arthritis through suppression of Th17 immune responses in an IL-13-dependent manner. *Sci Rep*. 2016;6:36002. doi: 10.1038/srep36002
116. Lavocat F, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Interleukin-25 produced by synoviocytes has anti-inflammatory effects by acting as a receptor antagonist for interleukin-17A function. *Front Immunol*. 2017;8:647. doi: 10.3389/fimmu.2017.00647
117. Ndongo-Thiam N, Clement A, Pin JJ, Razanajaona-Doll D, Miossec P. Negative association between autoantibodies against IL-17, IL-17/anti-IL-17 antibody immune complexes and destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1420-1422. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209149
118. Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, Galm M, Baum W, Kitson C, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor α and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: Development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):51-62. doi: 10.1002/art.38896
119. Fleischmann RM, Wagner F, Kivitz AJ, Mansikka HT, Khan N, Othman AA, et al. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of ABT-122, a tumor necrosis factor- and interleukin-17-targeted dual variable domain immunoglobulin, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2283-2291. doi: 10.1002/art.40319
120. Khatri A, Goss S, Jiang P, Mansikka H, Othman AA. Pharmacokinetics of ABT-122, a TNF-α- and IL-17A-targeted dual-variable domain immunoglobulin, in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis: Results from three phase I trials. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(5):613-623. doi: 10.1007/s40262-017-0580-y
121. Lyman M, Lieuw V, Richardson R, Timmer A, Stewart C, Granger S, et al. A bispecific antibody that targets IL-6 receptor and IL-17A for the potential therapy of patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Biol Chem*. 2018;293(24):9326-9334. doi: 10.1074/jbc.M117.818559
122. Qi J, Kan F, Ye X, Guo M, Zhang Y, Ren G, et al. A bispecific antibody against IL-1β and IL-17A is beneficial for experimental rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2012;14(4):770-778. doi: 10.1016/j.intimp.2012.10.005
123. Benschop RJ, Chow CK, Tian Y, Nelson J, Barmettler B, Atwell S, et al. Development of tibulizumab, a tetravalent bispecific antibody targeting BAFF and IL-17A for the treatment of autoimmune disease. *MAbs*. 2019;11(6):1175-1190. doi: 10.1080/19420862.2019.1624463
124. Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Codding C, Neal J, Andersson M, et al. Secukinumab in active rheumatoid arthritis: A phase III randomized, double-blind, active comparator- and placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1144-1153. doi: 10.1002/art.40070
125. Tahir H, Deodhar A, Genovese M, Takeuchi T, Aelion J, Van den Bosch F, et al. Secukinumab in active rheumatoid arthritis after anti-TNFα therapy: A randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):475-488. doi: 10.1007/s40744-017-0086-y
126. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):49-55. doi: 10.1093/rheumatology/kev258
127. Genovese MC, Greenwald M, Cho CS, Berman A, Jin L, Cameron GS, et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(7):1693-1704. doi: 10.1002/art.38617
128. Pavelka K, Chon Y, Newmark R, Lin SL, Baumgartner S, Erondu N. A study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *J Rheumatol*. 2015;42(6):912-919. doi: 10.3899/jrheum.141271
129. Glatt S, Taylor PC, McInnes IB, Schett G, Landewé R, Baeten D, et al. Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: A proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1033-1040. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214943

130. Genovese MC, Weinblatt ME, Aelion JA, Mansikka HT, Peloso PM, Chen K, et al. ABT-122, a bispecific dual variable domain immunoglobulin targeting tumor necrosis factor and interleukin-17A, in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: A randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1710-1720. doi: 10.1002/art.40580
131. Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E, Xu XL, Miao Y, Zhuang Y, et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):831-839. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209831
132. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al.; Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107
133. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Mazurov V, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: A phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):863-869. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201601
134. Strand V, Kosinski M, Gnanasakthy A, Mallya U, Mpofu S. Secukinumab treatment in rheumatoid arthritis is associated with incremental benefit in the clinical outcomes and HRQoL improvements that exceed minimally important thresholds. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:31. doi: 10.1186/1477-7525-12-31
135. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Aelion JA, et al. One-year efficacy and safety results of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: phase II, dose-finding, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2014;41(3):414-421. doi: 10.3899/jrheum.130637
136. Tlustochowicz W, Rahman P, Seriolo B, Krammer G, Porter B, Widmer A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous loading dose regimens of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomized phase II study. *J Rheumatol.* 2016;43(3):495-503. doi: 10.3899/jrheum.150117
137. de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett.* 2011;585(23):3619-3626. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.035
138. Koenders MI, Marijnissen RJ, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Di Padova FE, van de Loo FA, et al. T cell lessons from the rheumatoid arthritis synovium SCID mouse model: CD3-rich synovium lacks response to CTLA-4Ig but is successfully treated by interleukin-17 neutralization. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6): 1762-1770. doi: 10.1002/art.34352
139. Huang Y, Fan Y, Liu Y, Xie W, Zhang Z. Efficacy and safety of secukinumab in active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2019;38(10):2765-2776. doi: 10.1007/s10067-019-04595-1
140. Dokoupilová E, Aelion J, Takeuchi T, Malavolta N, Sfikakis PP, Wang Y, et al. Secukinumab after anti-tumour necrosis factor-α therapy: A phase III study in active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(4):276-281. doi: 10.1080/03009742.2017.1390605
141. Genovese MC, Weinblatt ME, Mease PJ, Aelion JA, Peloso PM, Chen K, et al. Dual inhibition of tumour necrosis factor and interleukin-17A with ABT-122: Open-label long-term extension studies in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):1972-1981. doi: 10.1093/rheumatology/key173
142. Georgantas RW III, Ruzek M, Davis JW, Hong F, Asque E, Idler K, et al. Genomic and epigenetic bioinformatics demonstrate dual TNF-α and IL17A target engagement by ABT-122, and suggest mainly TNF-α-mediated relative target contribution to drug response in MTX-IR rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(Suppl 10). URL: https://acrabstracts.org/abstract/genomic-and-epigenetic-bioinformatics-demonstrate-dual-tnf-%ce%b1-and-il17a-target-engagement-by-abt-122-and-suggest-mainly-tnf-%ce%b1-mediated-relative-target-contribution-to-drug-response-i/. (Accessed: DD Month 2023).
143. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt ME, Peloso PM, Chen K, Othman AA, et al. Phase II study of ABT-122, a tumor necrosis factor- and interleukin-17A-targeted dual variable domain immunoglobulin, in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1778-1789. doi: 10.1002/art.40579
144. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1114-1123. doi: 10.1056/NEJMoa050524
145. Smolen JS, Kay J, Doyle M, Landewé R, Matteson EL, Gaylis N, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: Findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):14. doi: 10.1186/s13075-015-0516-6
146. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932
147. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-2806. doi: 10.1002/art.22025
148. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013;19(7):822-824. doi: 10.1038/nm.3260
149. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):63-68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
150. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med.* 2021;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
151. He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):895-906. doi: 10.1111/jcpt.13416
152. Tam HKJ, Robinson PC, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in rheumatic disease: Therapeutics help to elucidate disease mechanisms. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(10):310-320. doi: 10.1007/s11926-022-01084-4
153. van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, Aarrass S, Tang MW, Ramwadhdoebe TH, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: Possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
154. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, Jayaraj DM, Filer A, Kirkham BW, et al. Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLoS One.* 2010;5(9):e12516. doi: 10.1371/journal.pone.0012516
155. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF-α therapy. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R126. doi: 10.1186/ar3431
156. Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNFα blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1741-1748. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024

157. Hull DN, Williams RO, Pathan E, Alzabin S, Abraham S, Taylor PC. Anti-tumour necrosis factor treatment increases circulating T helper type 17 cells similarly in different types of inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(3):401-406. doi: 10.1111/cei.12626
158. Hull DN, Cooksley H, Chokshi S, Williams RO, Abraham S, Taylor PC. Increase in circulating Th17 cells during anti-TNF therapy is associated with ultrasonographic improvement of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):303. doi: 10.1186/s13075-016-1197-5
159. Yue C, You X, Zhao L, Wang H, Tang F, Zhang F, et al. The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2010;30(12):1553-1557. doi: 10.1007/s00296-009-1179-x
160. Aerts NE, De Knop KJ, Leysen J, Ebo DG, Bridts CH, Weyler JJ, et al. Increased IL-17 production by peripheral T helper cells after tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis is accompanied by inhibition of migration-associated chemokine receptor expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2264-2272. doi: 10.1093/rheumatology/keq224
161. Basdeo SA, Cluxton D, Sulaimani J, Moran B, Canavan M, Orr C, et al. Ex-Th17 (nonclassical Th1) cells are functionally distinct from classical Th1 and Th17 cells and are not constrained by regulatory T cells. *J Immunol*. 2017;198(6):2249-2259. doi: 10.4049/jimmunol.1600737
162. Millier MJ, Fanning NC, Frampton C, Stamp LK, Hessian PA. Plasma interleukin-23 and circulating IL-17A+IFNγ+ ex-Th17 cells predict opposing outcomes of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):57. doi: 10.1186/s13075-022-02748-3
163. Дибров ДА. АЦЦП-негативный ревматоидный артрит – клинические и иммунологические особенности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):314-326. [Dibrov DA. ACCP-negative rheumatoid arthritis – clinical and immunological features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):314-326 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-314-326
164. Li K, Wang M, Zhao L, Liu Y, Zhang X. ACPA-negative rheumatoid arthritis: from immune machanisms to clinical rtanskation. *eBioMed*. 2022;m83:104233. doi: 10/10/1016/jebiom.2022.104233
165. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis*. 202079(4):440-444. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694
166. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al.; CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2361-2369. doi: 10.3899/jrheum.140082
167. Carbonell-Bobadilla N, Soto-Fajardo C, Amezcua-Guerra LM, Batres-Marroquín AB, Vargas T, Hernández-Diazcouder A, et al. Patients with seronegative rheumatoid arthritis have a different phenotype than seropositive patients: A clinical and ultrasound study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:978351. doi: 10.3389/fmed.2022.978351
168. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al.; and the ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):341-345. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873
169. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195550. doi: 10.1371/journal.pone.0195550
170. Qu C-H, Hou Y, Bi YF, Han QR, Jiao QR, Zou QF. Diagnostic vakues of serum IL-10 and IL-17 in rheumatoid arthritis and their correlation with serum 14-304g prorein. *Eur Rev Med Pharmacol Scu*. 2019;23:1898-1906.
171. Mease PJ, Bhutani MK, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of clinical manifestations in rheumatoid arthritis vs. spondyloarthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):331-378. doi: 10.1007/s40744-021-00407-8
172. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000656. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000656
173. Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2391-2395. doi: 10.1093/rheumatology/keaa623
174. Osman N, Mohamed FI, Hassan AA. Kamel SR, Ahmed SS. Frequency of inflammatory back pain and sacroiliitis in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2019;50:25. doi: 10.1186/s43055-019-0019-6
175. Can G, Solmaz D, Binicier O, Akar S, Birlik M, Soysal O, et al. High frequency of inflammatory back pain and other features of spondyloarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1289-1293. doi: 10.1007/s00296-012-2553-7
176. Flores-Robles BJ, Labrador-Sánchez E, Andrés-Trasahedo E, Pinillos-Aransay V, Joven-Zapata MY, Torrecilla Lerena L, et al. Concurrence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: Analysis of seven cases and literature review. *Case Rep Rheumatol*. 2022;2022:8500567. doi: 10.1155/2022/8500567
177. Zhao GW, Huang LF, Li D, Zeng Y. Ankylosing spondylitis coexists with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: A case report with literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):2083-2086. doi: 10.1007/s10067-020-05350-7
178. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):329-336. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
179. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, Iannone F, Lie E, Canhão H, et al. Brief report: Association of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity with better effectiveness of abatacept: Results from the pan-European registry analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1346-1352. doi: 10.1002/art.39595
180. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, Kelly S, Hua W, Alemao E, et al. Effect of anticitrullinated protein antibody status on response to abatacept or antitumor necrosis factor-α therapy in patients with rheumatoid arthritis: A US national observational study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):32-39. doi: 10.3899/jrheum.170007
181. Mulhearn B, Barton A, Viatte S. Using the immunophenotype to predict response to biologic drugs in rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2019;9(4):46. doi: 10.3390/jpm9040046
182. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al.; BRAGGSS. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):69-74. doi: 10.1136/ard.2007.084715

Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*
Авдеева А.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3057-9175*
Коротаева Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0579-1131*
Дубинина Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1771-6246*
Усачева Ю.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3377-7700*

Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения

С.В. Гавришева[1], Д.Т. Абдурахманов[2], Н.М. Буланов[2], Е.Л. Танащук[2], Т.П. Розина[1,2], Е.Н. Никулкина[2], С.Ю. Милованова[2], Е.А. Набатчикова[2], А.Л. Филатова[1,2], Е.Е. Старостина[2], Т.Н. Краснова[1,2], С.В. Моисеев[1,2]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» 119234, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]Lomonosov Moscow State University 119234, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory str., 1
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Гавришева София Владимировна, **gavrisheva.sofiia@gmail.com**
Contacts: Sofiia Gavrisheva, **gavrisheva.sofiia@gmail.com**

Поступила 18.11.2022
Принята 21.02.2023

Цель исследования – изучить отдаленные результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия (ППРД) у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С (HCV-КГВ), после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).
Материалы и методы. Ретроспективное исследование включало 48 пациентов с HCV-КГВ, которые получали терапию ППРД. Активность КГВ в динамике оценивали при помощи Бирмингемской шкалы активности васкулита версии 3 (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3). Определялось число больных, у которых достигнут УВО (неопределяемый уровень РНК HCV через 12 недель после окончания терапии ППРД (УВО12)), полный иммунологический ответ (исчезновение криоглобулинов, нормализация уровня ревматоидного фактора и С4-компонента комплемента); полный (0 баллов по шкале BVAS v. 3) или частичный (BVAS v. 3<50% от исходного значения) клинический ответ (КО). Иммуносупрессивная терапия проводилась при необходимости как до, так и после курса лечения ППРД.
Результаты. Медиана времени наблюдения от момента окончания терапии составила 26,5 [11,5; 62,3] месяца. Все 48 (100%) пациентов достигли УВО. Элиминация криоглобулинов отмечена у 20 (41,7%), полный иммунологический ответ – у 4 (8,3%) больных. Полный КО был достигнут у 13 (27,1%), частичный – у 19 (39,6%) пациентов. Было показано, что исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 <4 независимо ассоциирована с полным КО (отношение шансов – 7,58; 95%-й доверительный интервал: 1,42–40,48; p=0,018). Рецидив КГВ был отмечен у 3 (6,3%) пациентов.
Заключение. Пациенты с HCV-КГВ требуют неопределенно долгого периода наблюдения даже после достижения УВО12. Использование шкалы BVAS v. 3 до начала лечения ППРД может облегчить планирование терапевтической тактики, в частности при определении пациентов, у которых в первую очередь стоит рассмотреть необходимость добавления иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV.
Ключевые слова: криоглобулинемический, васкулит, препараты прямого противовирусного действия, гепатит С
Для цитирования: Гавришева СВ, Абдурахманов ДТ, Буланов НМ, Танащук ЕЛ, Розина ТП, Никулкина ЕН, Милованова СЮ, Набатчикова ЕА, Филатова АЛ, Старостина ЕЕ, Краснова ТН, Моисеев СВ. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):181–187.

EFFICACY OF DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS-ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS: RESULTS OF A LONG-TERM FOLLOW-UP

Sofiia V. Gavrisheva[1], Dzhamal T. Abdurakhmanov[2], Nikolay M. Bulanov[2], Elena L. Tanashhuk[2], Teona P. Rozina[1,2], Elena N. Nikulkina[2], Svetlana Yu. Milovanova[2], Ekaterina A. Nabatchikova[2], Anna L. Filatova[1,2], Ekaterina E. Starostina[1,2], Tatyana N. Krasnova[1,2], Sergey V. Moiseev[1,2]

Objective – to evaluate the long-term outcomes of HCV eradication with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis (HCV-CV)
Materials and methods. We retrospectively assessed 48 patients with HCV-CV treated with DAAs. The activity of HCV-CV was assessed by using Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 (BVAS v. 3). In patients with HCV-CV the rate of sustained virologic (defined as undetectable HCV-RNA levels 12 weeks after treatment cessation) and immunological (defined as absence of circulating cryoglobulins, rheumatoid factor and normal C4 level) response; and the rate of complete (defined by a BVAS v. 3 score of 0) and partial (defined as BVAS v. 3 score <50% of the baseline score) clinical response were evaluated. Immunosupressants were given before or after DAAs therapy if clinically needed.
Results. Median time of follow-up from treatment cessation were 26,5 (11,5–62,3) months. All 48 (100%) patients achieved sustained virologic response. Elimination of cryoglobulins were reported in 20 (41,7%) patients, complete immunological response-in 4 (8,3%) cases. Complete and partial clinical responses were observed in 13 (27,1%) and 19 (39,6%) patients, respectively. BVAS v. 3 score <4 at baseline was independently associated with complete clinical response (OR=7,58; 95% CI: 1,42–40,48; p=0,018). 3 (6,3%) patients demonstrated HCV-CV relapse.

Conclusion. Patients with HCV-CV require a long-term follow-up period even after reaching the SVR. The use of BVAS v. 3 score before the DAAs therapy can facilitate the planning of therapeutic approach, particularly, when identifying the patients in whom the immunosupressive therapy should be considered after viral eradication.

Key words: cryoglobulinemic, vasculitis, direct-acting antivirals, hepatitis C

For citation: Gavrisheva SV, Abdurakhmanov DT, Bulanov NM, Tanashhuk EL, Rozina TP, Nikulkina EN, Milovanova SYu, Nabatchikova EA, Filatova AL, Starostina EE, Krasnova TN, Moiseev SV. Efficacy of direct-acting antivirals in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: Results of a long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):181–187 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-181-187

Введение

Вирус гепатита С (HCV, hepatitis C virus) не только является одной из основных причин развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но также ассоциируется с возникновением различных внепеченочных проявлений, главным образом обусловленных смешанной криоглобулинемией (СКГ). СКГ характеризуется формированием иммунных комплексов – смешанных криоглобулинов, которые содержат поликлональные IgG и моноклональные или поликлональные IgM с активностью ревматоидного фактора (РФ) и могут обратимо преципитировать *in vitro* при температуре ниже 37 °С [1]. СКГ у большинства пациентов протекает бессимптомно, в то время как у 5–30% больных развивается криоглобулинемический васкулит (КГВ), характеризующийся, прежде всего, поражением кожи, суставов, нервной системы и почек [2].

При ассоциированном с HCV криоглобулинемическом васкулите (HCV-КГВ) эрадикация вируса в результате противовирусной терапии (ПВТ), как правило, сопровождается ремиссией клинических проявлений [3]. В настоящее время для лечения гепатита С применяются только препараты прямого противовирусного действия (ППРД), однако при тяжелом и быстропрогрессирующем течении КГВ с поражением почек, нервной системы, легких, желудочно-кишечного тракта, язвенно-некротическим поражением кожи проводится иммуносупрессивная терапия (ритуксимаб, глюкокортикоиды или цитостатики) [4].

По данным ряда зарубежных исследований, ремиссия HCV-КГВ после эрадикации вируса наблюдается более чем у 80% пациентов [5–7]. В то же время практически у половины больных сохраняется криоглобулинемия, а в ряде случаев может наблюдаться рецидив васкулита, [3, 8–12]. При этом первые отечественные исследования, описывающие результаты терапии ППРД при HCV-КГВ, ограничены малым количеством пациентов и короткими сроками наблюдений [12, 13].

Цель исследования – изучить отдаленные результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С, после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование отдаленных результатов терапии ППРД у 48 пациентов, которые наблюдались в Клинике имени Е.М. Тареева (директор – д.м.н., профессор, академик РАН С.В. Моисеев) с диагнозом HCV-КГВ в период с 2015 по 2022 г.

Критерии включения: возраст ⩾18 лет; наличие хронической HCV-инфекции (РНК HCV+); диагноз КГВ, соответствующий предварительным классификационным критериям S. De Vita и соавт. [14]; законченный курс терапии HCV-инфекции ППРД; наличие добровольного информированного согласия. Критериями исключения были наличие других этиологических факторов поражения печени и сочетанных аутоиммунных заболеваний, ко-инфекция ВИЧ.

Клинико-лабораторные характеристики пациентов оценивались до начала терапии ППРД, на момент ее окончания и затем каждые 6 месяцев. Вирусологическая эффективность лечения оценивалась через 12 недель после окончания терапии ППРД. При этом неопределяемый уровень РНК HCV через 12 недель после окончания терапии ППРД расценивался как УВО (УВО12).

В ходе наблюдения проводилась оценка следующих клинических проявлений КГВ:

1. Общие симптомы: лихорадка ⩾38 °С, общая слабость, миалгии.
2. Поражение суставов: артралгии, артрит.
3. Поражение кожи: геморрагическая пурпура, язвенно-некротическое поражение.
4. Вторичный синдром Шегрена.
5. Поражение центральной (ЦНС) и/или периферической (ПНС) нервной системы, включая транзиторные ишемические атаки, острое нарушение мозгового кровообращения, периферическую полинейропатию (сенсорную, сенсомоторную, или моторную).
6. Поражение почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по данным как минимум 2 исследований; гематурия ⩾10 в поле зрения; суточная протеинурия ⩾0,3 г/л или наличие мембранопролиферативного гломерулонефрита по данным биопсии почки; артериальная гипертензия.
7. Интерстициальное поражение легких.
8. Полисерозит.

Активность васкулита исходно и в динамике оценивалась по Бирмингемской шкале активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3).

Клиническая и иммунологическая эффективность терапии КГВ оценивались при помощи следующих конечных точек:

1. Полный клинический ответ (КО): полное исчезновение симптомов (0 баллов по шкале BVAS v. 3).
2. Частичный КО: улучшение клинической симптоматики (BVAS v. 3<50% от исходного значения).
3. Полный иммунологический ответ: отсутствие криоглобулинов, нормализация уровня РФ и С4-компонента комплемента.
4. Рецидив КГВ: повторное появление клинических признаков васкулита после достижения полного КО.
5. Прогрессирование КГВ: прогрессирование ранее установленного поражения органов и систем в рамках КГВ и/или рецидив отдельных симптомов и/или появление новых симптомов васкулита у пациентов, не достигших полного КО.

Все больные получали терапию различными комбинациями ПППД±рибавирин длительностью от 8 до 24 недель. У 3 пациентов терапия ПППД сочеталась с применением пегилированного интерферона. Иммуносупрессивная терапия проводилась при необходимости как до, так и после курса лечения ПППД.

Для статистической обработки данных был использован пакет программ SPSS версии 22.0 (IBM Corp., США) и Prism 8 (GraphPad Software Inc., США) При сравнении величин использовался точный критерий Фишера, тесты Манна – Уитни и Вилкоксона. Для оценки факторов, ассоциированных с клиническим ответом, отсутствием ответа, а также с рецидивом и/или прогрессированием симптомов КГВ, была использована логистическая регрессия. В однофакторную регрессионную модель были последовательно включены ковариаты с исходной суммой баллов по шкале BVAS v. 3, начиная с 3-го квартиля. Ковариата с наибольшей исходной суммой баллов по шкале BVAS v. 3, продемонстрировавшая статистическую значимость, была включена в итоговую регрессионную модель. В многофакторный регрессионный анализ были включены только ковариаты, имевшие статистическую значимость $p<0,05$ в однофакторной модели. Уровень $p<0,05$ расценивался как статистически значимый.

Результаты

В исследование было включено 48 пациентов с HCV-КГВ. Исходная (до начала терапии ПППД) характеристика пациентов представлена в таблице 1.

К моменту начала лечения медиана длительности HCV-инфекции от выявления антител к HCV составляла 96,0 [42,0; 192,0] месяцев, длительности васкулита – 42,0 [12,0; 72,0] месяцев, времени наблюдения от момента окончания ПВТ – 26,5 [11,5; 62,3] месяцев. Длительность HCV-инфекции у 18 (37,5%) пациентов, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию до ПВТ, существенно не различалась ($p=0,43$).

Наиболее частым проявлением HCV-КГВ была патология кожи, которая отмечалась у 39 (81,3%) пациентов и у 34 (70,8%) из них была представлена кожной пурпурой, у 3 (6,3%) – язвенно-некротическими изменениями, у 2 (4,2%) – узловатой эритемой. У 19 (39,6%) пациентов зафиксировано вовлечение суставов: у 17 (35,4%) – артралгии, у 2 (4,2%) – артрит. Поражение ПНС выявлено у 19 (39,6%) пациентов: у 15 (31,3%) – в виде сенсорной и у 4 (21,1%) – в виде сенсомоторной полинейроатии.

У 16 (33,3%) пациентов обнаружено поражение почек, которое у 4 (8,3%) из них характеризовалось мочевым синдромом (протеинурей <3 г/сут. и/или микрогематурией) при сохранной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у 2 (4,2%) – нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией, у 7 (14,6%) – артериальной гипертензией в сочетании с гематурией и сниженной СКФ, у 3 (6,3%) – только артериальной гипертензией. У 6 (37,5%) пациентов СКФ на момент начала ПВТ была менее 60 мл/мин/1,73 м^2. Биопсия почки была проведена у 4 из 16 (25%) пациентов: во всех случаях выявлена картина мембранопролиферативного гломерулонефрита.

Все 48 (100%) пациентов достигли УВО12. Элиминация криоглобулинов отмечена у 20 (41,7%) пациентов за весь период наблюдения (у 4,2% – на момент окончания ПВТ; у 16,7% – через 1 год; у 29,4% – через 2 года; у 35,4% – через 3 года; у 39,6% – через 4 и 5 лет после окончания терапии; рис. 1). Полный иммунологический ответ в 4,2% случаев наблюдался через 6 месяцев после окончания лечения, в 6,3% – через 3 года, и в 8,3% – в конце периода наблюдения (рис. 1).

Таблица 1. *Характеристика больных (n=48)*

Параметры	Значения
Женский пол, *n* (%)	33 (68,8)
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	52,5 [45,8; 61,8]
Цирроз печени, *n* (%)	23 (47,9)
РФ (МЕ/мл[1]), Me [25-й; 75-й перцентили]	149,0 [55,3; 292,0]
С4-компонент комплемента (мг/дл[2]), Me [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [7,5; 20,4]
Моноклональная гаммапатия, *n* (%)	12 (25,0)
Клинические проявления КГВ, *n* (%)	
Кожные проявления	39 (81,3)
Поражение суставов	19 (39,6)
Поражение почек	16 (33,3)
Поражение ПНС	19 (39,6)
Синдром Шегрена	2 (4,2)
Интерстициальное поражение легких	1 (2,1)
Перикардит	1 (2,1)
Счет по шкале BVAS v. 3, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [3,0; 10,0]
Иммуносупрессивная терапия до начала ПВТ, *n* (%)	
Глюкокортикоиды	17 (35,4)
Ритуксимаб	4 (8,3)

Примечание: *РФ – ревматоидный фактор; [1] – данные об уровне РФ были доступны у 34 пациентов (референсные значения 0–14 МЕ/мл); [2] – данные об уровне С4 были доступны у 10 пациентов (референсные значения 16–38 мг/дл); КГВ – криоглобулинемический васкулит; ПНС – периферическая нервная система; BVAS v. 3 – Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3); ПВТ – противовирусная терапия*

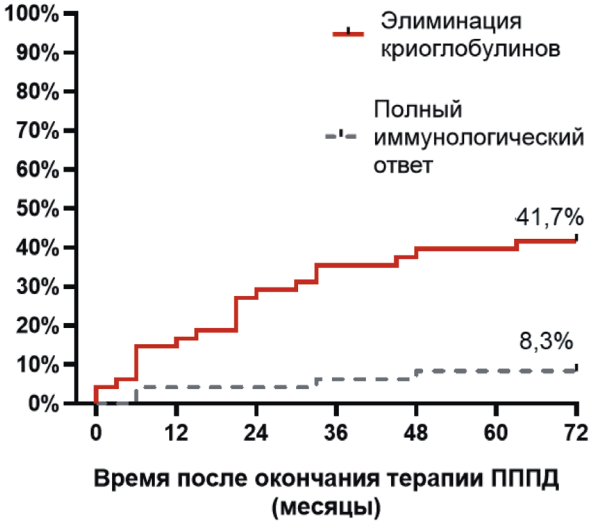


Рис. 1. *Кумулятивная частота элиминации криоглобулинов и полного иммунологического ответа: ПППД – препараты прямого противовирусного действия*

Концентрация РФ за время наблюдения статистически значимо снизилась, ее медиана уменьшилась со 149,0 [55,3; 330,5] до 41,9 [13,8; 102,6] МЕ/мл (p=0,0073), однако уровень РФ оставался выше 14 МЕ/мл у большинства пациентов (n=39 – 81,2%; рис. 2А). Медиана концентрации С4-компонента комплемента увеличилась с 8,5 [7,5; 20,4] до 11,2 [5,4; 20,7] мг/дл (p=0,58), однако нормокомплементемия наблюдалась лишь в 9 (18,8%) случаях (рис. 2Б).

У 6 из 12 (50%) пациентов наблюдалось исчезновение моноклональной гаммапатии к концу наблюдения, однако у 4 (8,3%) больных без исходной моноклональной секреции было отмечено появление парапротеина типа IgMϰ; при этом у одного из них выявлено развитие В-клеточной лимфомы.

После достижения УВО проводилась оценка клинических проявлений у всех 48 пациентов. После эрадикации HCV наиболее часто наблюдалась ремиссия кожных и суставных проявлений васкулита – у 25 из 39 (64,1%) и у 13 из 19 (68,4%) пациентов соответственно. Однако после начала ПВТ у 2 пациентов было отмечено появление кожной пурпуры, и у 5 – артралгий. Таким образом, к концу наблюдения частота поражения кожи снизилась с 81,3% до 33,3% (p<0,0001), суставов – с 39,6% до 22,9% (p=0,096; рис. 3А, Б).

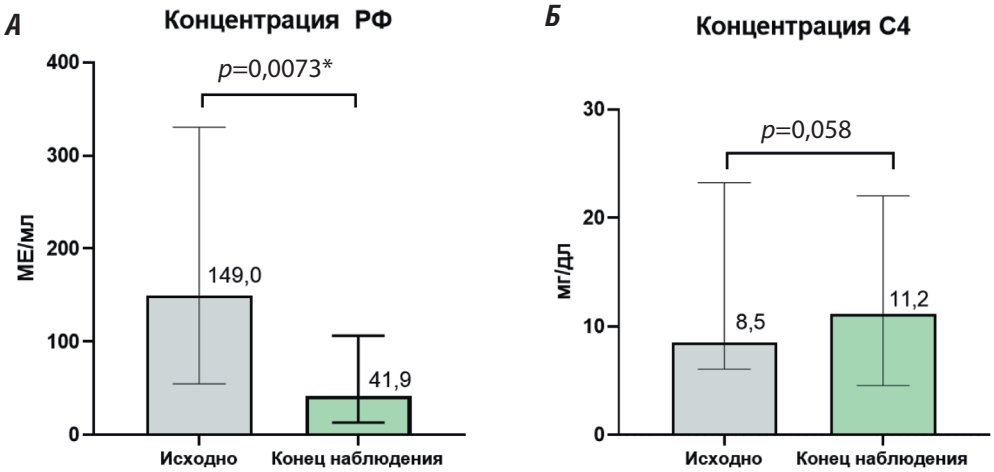


Рис. 2. *Изменение концентрации ревматоидного фактора (А) и С4-компонента комплемента (Б) за время наблюдения, Me [25-й; 75-й перцентили]: РФ – ревматоидный фактор*

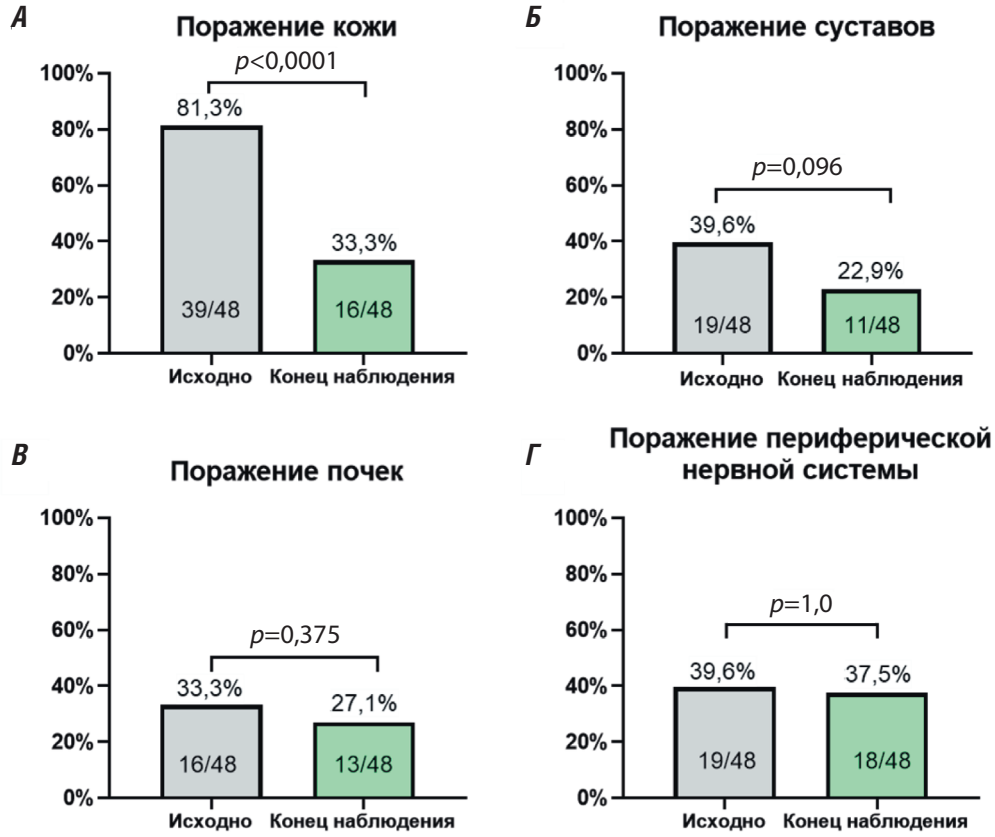


Рис. 3. *Динамика частоты поражения кожи (А), суставов (Б), почек (В) и периферической нервной системы (Г) за время наблюдения*

Ремиссия поражения почек была отмечена у 4 из 16 (25%) пациентов, двое из которых до начала ПВТ имели только мочевой синдром (протеинурию <3 г/сут. и/или микрогематурию) при сохранной СКФ, один – артериальную гипертензию в сочетании с гематурией и сниженной СКФ, и еще один – нефротический синдром и артериальную гипертензию. У 15 из 16 (93,7%) больных поражение почек дебютировало до начала ПВТ, однако у одного пациента с исходным поражением кожи развилось сочетание острого нефритического и нефротического синдрома через 6 месяцев после начала ПВТ. Таким образом, у 12 из 16 (75,0%) пациентов признаки поражения почек сохранялись до конца наблюдения, а суммарная частота поражения почек уменьшилась с 33,3% до 27,1% (p=0,375; рис. 3В). У 3 пациентов артериальная гипертензия была единственным проявлением поражения почек до начала ПВТ, при этом у одного из них после лечения наблюдалось развитие нефротического синдрома, и у одного – острого нефритического синдрома в сочетании с нефротическим синдромом через 3 и 26 месяцев после окончания ПВТ соответственно. У пациентов с исходным поражением почек медиана СКФ увеличилась на 5,5 мл/мин/1,73 м^2. У 1 из 16 (6,3%) пациентов наблюдалось прогрессирование стадии хронической болезни почек с С2 до С3а, у 3 (18,8%) – регресс до более легкой стадии.

Ремиссия периферической полинейропатии наблюдалась у 2 из 19 (10,5%) пациентов с исходным поражением ПНС (рис. 3Г). У одного больного без исходного поражения ПНС было отмечено развитие сенсорной полинейропатии через 6 месяцев после окончания ПВТ.

Ремиссия вторичного синдрома Шегрена наблюдалась у 1 из 2 (50%) пациентов, однако еще у 2 пациентов развился сухой синдром через 6 и 9 месяцев после окончания ПВТ. Таким образом, к концу наблюдения частота вторичного синдрома Шегрена увеличилась с 4,2% до 6,3% (p=1,0).

К концу наблюдения полный КО был достигнут у 13 (27,1%), частичный – у 19 (39,6%) пациентов. Частота полного КО на момент окончания ПВТ составила 4,2%, через 1 год после окончания терапии – 14,6%, через 2 года – 18,8%, через 4 года – 22,9%, через 6 лет 25,0%, через 7 лет – 27,1% (рис. 4). При этом элиминация криоглобулинов наблюдалась лишь у 5 из 13 (38,5%) пациентов с полным КО и ни у одного пациента с частичным КО.

Таким образом, суммарная частота КО составила 66,7%, при этом у оставшихся 16 (33,3%) больных сохранялось поражение суставов (n=9), кожи (n=8), почек (n=8), ПНС (n=8) и синдром Шегрена (n=3).

У больных, достигших полного КО (n=13), в сравнении с пациентами с частичным КО или отсутствием КО (n=35) была статистически значимо ниже частота поражения ПНС (15,4% и 48,6% соответственно; p=0,036) и почек

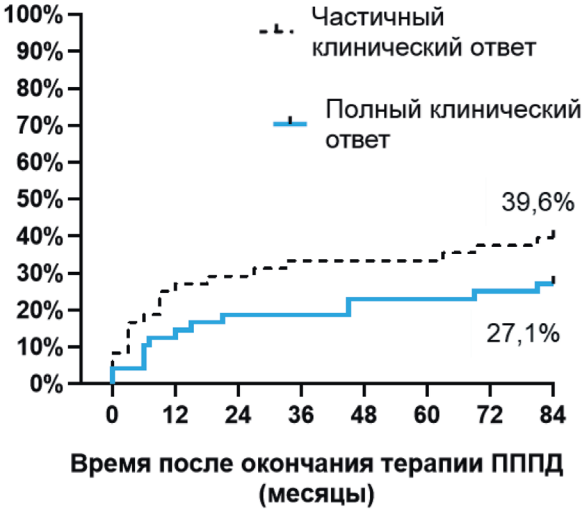


Рис. 4. *Кумулятивная частота полного и частичного клинического ответа: ПППД – препараты прямого противовирусного действия*

(7,7% и 42,9% соответственно; p=0,021), а также исходное значение счета по шкале BVAS v. 3 (медиана 2 [2 ;4] и 9 [5; 13,5] баллов соответственно; p=0,001). При однофакторном регрессионном анализе наличие поражения почек и исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 <4 были ассоциированы с полным КО. При многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол, возраст и иммуносупрессивную терапию лишь исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 <4 сохранила свою значимость как фактор, ассоциированный с полным КО (отношение шансов (ОШ) – 7,58; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,42–40,48; p=0,018) (табл. 2).

У пациентов с поражением кожи риск отсутствия КО (как полного, так и частичного) был статистически значимо ниже (ОШ=0,12; 95% ДИ: 0,02–0,66; p=0,016).

Рецидив КГВ был отмечен у 3 (6,3%) пациентов через 18, 21 и 57 месяцев после окончания ПВТ. Все пациенты исходно имели только поражение кожи, и во всех случаях рецидив проявлялся повторным появлением кожных высыпаний; у одного больного также отмечалось присоединение лихорадки. У 2 пациентов с рецидивом ранее была достигнута элиминация криоглобулинов. При дальнейшем наблюдении 2 из 3 пациентов достигли частичного КО, в т. ч. один пациент – в результате терапии глюкокортикоидами и цитостатиками.

У 16 из 48 (33,3%) пациентов в ходе наблюдения было отмечено прогрессирование и/или рецидив отдельных клинических проявлений КГВ. Медиана времени от окончания терапии ПППД до клинического ухудшения составила 7,5 [5,3; 15,0] месяцев. Во всех случаях прогрессирование

Таблица 2. *Факторы, ассоциированные с полным клиническим ответом: однофакторный и многофакторный анализы с поправкой на пол, возраст и иммуносупрессивную терапию (представлены только ковариаты, имевшие статистическую значимость p<0,05 при однофакторном анализе)*

Факторы	Однофакторный анализ*		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	*p*	ОШ (95% ДИ)	*p*
Поражение почек	0,11 (0,01–0,95)	0,045	0,32 (0,27–3,83)	0,37
Исходная сумма баллов BVAS v. 3 <4	10,88 (2,50–47,28)	0,001	7,58 (1,42–40,48)	0,018

Примечание: ** – в однофакторный анализ были включены пол, возраст, поражение суставов, поражение кожи, поражение почек, поражение ПНС, моноклональная гаммапатия, исходная сумма баллов по BVAS v. 3 <4, длительность HCV-инфекции, длительность васкулита, уровень РФ, длительность наблюдения после окончания ПВТ, иммуносупрессивная терапия (до начала ПВТ и за весь период наблюдения); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; BVAS v. 3 – Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score v. 3)*

симптомов потребовало назначения иммуносупрессивной терапии с последующим регрессом проявлений.

У пациентов с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ (n=19) поражение почек наблюдалось чаще, чем у больных без рецидива или прогрессирования васкулита (52,6% и 20,7% соответственно; p=0,024). В однофакторном регрессионном анализе, включавшем такие исходные параметры, как пол, возраст, поражение суставов, поражение кожи, поражение почек, поражение ПНС, моноклональную гаммапатию, исходную сумму баллов по BVAS v. 3 <4, длительность HCV-инфекции, длительность васкулита, уровень РФ, а также длительность наблюдения после окончания ПВТ, иммуносупрессивную терапию (до начала ПВТ и за весь период наблюдения), наличие поражения почек было ассоциировано с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ (ОШ=4,26; 95% ДИ: 1,19–15,20; p=0,026). В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на пол, возраст и иммуносупрессивную терапию поражение почек сохранило свою значимость как фактор, ассоциированный с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ (ОШ=7,83; 95% ДИ: 1,60–38,26; p=0,011).

После завершения терапии ПППД 14 из 48 (29,2%) пациентам потребовалось проведение иммуносупрессивной терапии в связи с прогрессированием поражения почек (у 7 из 14 – 50%), появлением или рецидивом кожной пурпуры (у 5 из 14 – 35,7%) или дебютом поражения суставов (у 2 из 14 – 14,3%). Пациенты, получавшие иммуносупрессивную терапию после курса ПППД, статистически значимо не отличались по исходным характеристикам от пациентов, получавших только ПППД.

Развитие В-клеточной лимфомы наблюдали у 2 (4,2%) пациентов через 6 лет и 1 год после окончания ПППД. У обоих в анамнезе было поражение кожи, суставов и ПНС в рамках КГВ, а также у одного из них – вторичный синдром Шегрена. Стоит отметить, что ни у одного из этих пациентов исходно не было моноклональной гаммапатии. Один пациент, длительное время страдавший сахарным диабетом 2-го типа, с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом умер от сердечной недостаточности.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в России представлены отдаленные результаты терапии ПППД у пациентов с HCV-КГВ (медиана периода наблюдения после окончания лечения составила 26,5 [11,5; 62,3] месяца), что сопоставимо по длительности с аналогичными исследованиями [3, 8–11, 15].

В публикациях с длительным периодом наблюдения частота полного КО варьировала от 80% до 95,2%, что значительно превышает соответствующий показатель, полученный в нашем исследовании (27,1%) [8, 11]. Однако стоит отметить менее строгое определение «полного КО» в вышеперечисленных публикациях, включавшее не только исчезновение, но и облегчение исходных симптомов со стороны всех пораженных органов и систем. В работах, где критерии полного КО были аналогичны нашим, частота полного КО была значительно ниже и составляла 17% и 38,8% [9, 10]. Таким образом, несмотря на эрадикацию вируса, проявления КГВ сохраняются у значительной части пациентов.

Стоит отметить, что более 80% всех больных достигли полного КО уже после окончания терапии ПППД: около 54% – в течение первого года, 69% – в течение первых двух лет, – что согласуется с результатами зарубежных авторов [3, 9]. В связи с этим следует учитывать высокую вероятность ремиссии КГВ в течение первых 2 лет после эрадикации HCV, в особенности при решении вопроса о целесообразности иммуносупрессивной терапии после курса ПППД.

Одним из важнейших вопросов является изучение факторов, ассоциированных с ремиссией васкулита и, напротив, указывающих на неблагоприятный прогноз. В нашем исследовании пациенты, достигшие полного КО, исходно имели меньшую частоту поражения ПНС и почек, чем остальные больные. Полученные нами результаты были неоднократно подтверждены в более ранних исследованиях [8–10]. Кроме того, было показано, что исходная сумма баллов по шкале BVAS v. 3 <4 независимо ассоциирована с полным КО. По всей видимости, поражение почек и ПНС указывает на более тяжелое течение КГВ (бо́льшая сумма баллов по шкале BVAS v. 3) и является фактором риска отсутствия ремиссии васкулита после терапии ПППД.

После достижения полного клинического ответа рецидив был отмечен у 3 (6,3%) пациентов, что несколько меньше, чем в работах других авторов (11–13%) с меньшей длительностью наблюдения [3, 9]. Согласно недавно полученным данным, клоны В-лимфоцитов, в т. ч. с аутоантигенным потенциалом, могут сохраняться у большинства пациентов с HCV-КГВ в течение 2 лет после эрадикации вируса, что повышает риск рецидива васкулита даже при отсутствии антигенной стимуляции HCV [16].

В то же время у 33,3% больных без полного КО отмечалось прогрессирование симптомов КГВ и/или рецидив отдельных его проявлений после окончания терапии ПППД. Поражение почек было ассоциировано с рецидивом или прогрессированием симптомов КГВ при регрессионном анализе. В более крупной итальянской когорте ухудшение первоначального ответа на терапию наблюдалось у 49,6% пациентов в среднем через 19 месяцев после окончания лечения [9]. Данные результаты подчеркивают необходимость тщательного наблюдения пациентов как с ремиссией КГВ, так и без неё, в течение длительного времени после окончания терапии ПППД. Особого внимания требуют пациенты с более тяжелым поражением органов в рамках КГВ, в частности с поражением почек, у которых в первую очередь стоит рассмотреть необходимость добавления иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV.

В нашем исследовании элиминация криоглобулинов была достигнута у 41,7%, в то время как полный иммунологический ответ – лишь у 8,3% больных. Данные результаты свидетельствуют о том, что продукция криоглобулинов и РФ становится независимой от репликации HCV, как ранее сообщали M. Artemova и соавт. [12], которые показали также, что сохранение криоглобулинемии после достижения авиремии может быть ассоциировано с генетическими полиморфизмами *rs9461776* и *rs2071286* и большей длительностью HCV-инфекции, однако прочие факторы требуют дальнейшего изучения [13].

L. Gragnani и соавт. [10] в работе с более продолжительным периодом наблюдения (медиана – 137 недель) элиминацию криоглобулинов отмечали у 76% пациентов. Повышение частоты элиминации криоглобулинов за время наблюдения зафиксировано также в двух публикациях M. Bonacci и соавт. [3, 5] и подтверждено результатами настоящего исследования. Таким образом, увеличение длительности наблюдения, вероятно, ассоциировано с большей частотой исчезновения

криоглобулинов. В основе данного явления может лежать механизм, описанный C. Comarmond и соавт. [17]: эрадикация HCV с помощью ПППД приводит к изменению экспрессии факторов, регулирующих дифференцировку В-лимфоцитов, и, таким образом, к постепенному уменьшению количества аутореактивных В-клеток памяти через 24 недели после окончания лечения.

Заключение

У трети пациентов после терапии ПППД была достигнута ремиссия HCV-КГВ, однако большинству больных требуется неопределенно долгий период наблюдения даже после достижения УВО12. Использование шкалы BVAS v. 3 до начала лечения ПППД может облегчить планирование терапевтической тактики, в частности при определении пациентов, у которых в первую очередь стоит рассмотреть необходимость добавления иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV.

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. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002; 55(1):4-13.
2. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D, et al.; ISG-EHCV. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):523-541. doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.004
3. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, Rodriguez-Tajes S, Sánchez-Tapias JM, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure. *Gastroenterology*. 2018;155(2):311-315.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.024
4. Galli M, Monti G, Marson P, Scaini P, Pietrogrande M, Candela M, et al. Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemia syndrome. *Autoimmun Rev*. 2019;18(8):778-785. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.008
5. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):575-583.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
6. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petraccia L, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016;64(5):1473-1482. doi: 10.1002/hep.28753
7. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1777-1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
8. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, Pol S, Thabut D, Hezode C, et al. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):518-526. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.021
9. Kondili LA, Monti M, Quaranta MG, Gragnani L, Panetta V, Brancaccio G, et al. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort. *Hepatology*. 2022;76(1):220-232. doi: 10.1002/hep.32281
10. Gragnani L, Lorini S, Marri S, Vacchi C, Madia F, Monti M, et al. Predictors of long-term cryoglobulinemic vasculitis outcomes after HCV eradication with direct-acting antivirals in the real-life. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102923. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102923
11. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;153(1):49-52.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.006
12. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T, Mukhin N. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology*. 2017;65(5):1770-1771. doi: 10.1002/hep.28981
13. Artemova M, Abdurakhmanov D, Krasnova T, Mukhin N. Genetic and clinical data predict onset of cryoglobulinemia in HCV patients and cryoglobulins clearance. *Dig Liver Dis*. 2018;50(3):318-320. doi: 10.1016/j.dld.2017.11.021
14. De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1183-1190. doi: 10.1136/ard.2011.150755
15. Pozzato G, Mazzaro C, Artemova M, Abdurakhmanov D, Grassi G, Crosato I, et al. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus-mixed cryoglobulinaemia: Dissociated virological and haematological responses. *Br J Haematol*. 2020;191(5):775-783. doi: 10.1111/bjh.17036
16. Visentini M, Del Padre M, Colantuono S, Yang B, Minafò YA, Antonini S, et al. Long-lasting persistence of large B-cell clones in hepatitis C virus-cured patients with complete response of mixed cryoglobulinaemia vasculitis. *Liver Int*. 2019;39(4):628-632. doi: 10.1111/liv.14053
17. Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois AC, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017; 152(8):2052-2062.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037

Гавришева С.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2384-958X*
Абдурахманов Д.Т. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3160-2771*
Буланов Н.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3989-2590*
Танащук Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4762-1993*
Розина Т.П. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7939-1416*
Никулкина Е.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6084-8749*
Милованова С.Ю. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2687-6161*
Набатчикова Е.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4534-7991*
Филатова А.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1530-3464*
Старостина Е.Е. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6995-2438*
Краснова Т.Н. *ORCID: https://orcid.org/0009-0002-1988-5366*
Моисеев С.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7232-4640*

Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования

Т.А. Лисицына[1], А.А. Абрамкин[1], Д.Ю. Вельтищев[2,3], О.Ф. Серавина[2], О.Б. Ковалевская[2], А.Б. Борисова[1,2], В.Г. Игнатьев[4], Е.Л. Насонов[1,5]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[2]Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
[4]АО «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111б
[5]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[2]Moscow Research Institute of Psychiatry – the Branch of the «National Medical Research

Актуальность. Интерлейкин (ИЛ) 6 играет важную роль в патогенезе коморбидной ревматоидному артриту (РА) депрессии, а ингибиторы ИЛ-6, используемые для лечения больных РА, могут обладать антидепрессивным эффектом.
Цель исследования – оценить эффективность российского ингибитора ИЛ-6 олокизумаба (ОКЗ) в отношении симптомов депрессии у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита.
Материал и методы. К настоящему времени включено 49 больных РА, из них 43 (87,7%) женщины; средний возраст пациентов – 47,8±12,8 года. У большинства пациентов отмечалась высокая активность РА по индексам DAS28-СРБ (Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) – 89,8%, SDAI (Simplified Disease Activity Index) – 79,6%, CDAI (Clinical Disease Activity Index) – 75,5%, а также неэффективность стабильной 12-недельной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). У всех пациентов психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра в ходе полуструктурированного интервью диагностирована депрессия (хроническая или рекуррентная) различной степени выраженности. На неделе 0 все пациенты рандомизированы методом последовательных номеров в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп: в первой проводилось лечение БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели (n=18); во второй – БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели + психофармакотерапия (ПФТ; n=26); в третьей – БПВП+ПФТ (n=5). Продолжительность исследования составила 24 недели. Динамика выраженности депрессии оценивалась по шкалам PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), MADRS (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); тревоги – по HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale); использовались также экспериментально-психологические проективные методики.
Результаты. После 12 и 24 недель терапии отмечено статистически значимое уменьшение выраженности депрессии и тревоги во всех группах пациентов. Однако конечные и исходные значений всех шкал были статистически значимо больше (p<0,05) в группах пациентов, получающих ПФТ: БПВП+ОКЗ+ПФТ ($\Delta_{PHQ\text{-}9\ 24-0}$=–6,75±3,91; $\Delta_{MADRS\ 24-0}$=–22,5±4,83; $\Delta_{HAM\text{-}A\ 24\text{-}0}$=–14,6±5,37) и БПВП+ПФТ ($\Delta_{PHQ\text{-}9\ 24-0}$=–15,5±3,53; $\Delta_{MADRS\ 24-0}$=–25,0±1,41; $\Delta_{HAM\text{-}A\ 24\text{-}0}$=–18,5±3,53), – по сравнению с группой БПВП+ОКЗ ($\Delta_{PHQ\text{-}9\ 24\text{-}0}$=–4,00±3,89; $\Delta_{MADRS\ 24\text{-}0}$=–5,75±8,29; $\Delta_{HAM\text{-}A\ 24-0}$=–8,50±8,21). По данным полуструктурированного интервью с психиатром и проективных экспериментально-психологических методик доля больных без депрессии через 24 недели после начала терапии была статистически значимо выше в группах пациентов, получавших ПФТ: 90% в группе БПВП+ОКЗ+ПФТ, 100% в группе БПВП+ПФТ и лишь 25% в группе БПВП+ОКЗ. Терапия ОКЗ способствовала нормализации ночного сна, но не приводила к уменьшению частоты и выраженности когнитивных нарушений.
Выводы. ОКЗ обладает антидепрессивным эффектом при применении у пациентов с ревматоидным артритом, приводит к уменьшению частоты нарушений сна, но полный регресс симптомов депрессии при назначении ОКЗ без ПФТ возможен только у 25% больных, преимущественно у пациентов с малой депрессией. Оптимальным для полного регресса депрессии, тревоги и уменьшения частоты и выраженности когнитивных нарушений является сочетание ОКЗ и ПФТ.
Ключевые слова: интерлейкин 6, ревматоидный артрит, депрессия, когнитивные нарушения, олокизумаб
Для цитирования: Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, Игнатьев ВГ, Насонов ЕЛ. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):188–198.

EFFICACY OF OLOKIZUMAB AGAINST COMORBID DEPRESSIVE DISORDER IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS OF THE STUDY

Tatiana A. Lisitsyna[1], Anton A. Abramkin[1], Dmitry Yu. Veltishchev[2,3], Olga F. Seravina[2], Oksana B. Kovalevskaya[2], Anastasia B. Borisova[1,2], Vasiliy G. Ignatiev[4], Evgeny L. Nasonov[1,5]

Background. Interleukin (IL) 6 plays an important role in the pathogenesis of comorbid rheumatoid arthritis (RA) depression, and IL-6 inhibitors (i) used to treat RA patients may have an antidepressant effect.
Objective – to evaluate the effectiveness of Russian iIL-6 olokizumab (OKZ) in reducing symptoms of depression in patients with moderate/high RA activity.
Material and methods. To date, 49 RA patients have been included, of which 43 (87.7%) are women, with an average age of 47.8±12.8 years; with a predominant high activity of RA according to DAS28 (CRP) indices (89.8%), SDAI (79.6%) and CDAI (75.5%) and inefficacy of stable 12-week therapy of cDMARDs. In all patients, a psychiatrist, in accordance with ICD-10, diagnosed depression (chronic or recurrent) of varying severity during a semi-structured interview. At week 0, all patients were randomized by the method of sequential numbers in a ratio of 1:1:1 to one of the 3 study groups: group 1 – cDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks (n=18); group 2 – cDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks + psychopharmacotherapy (PPT) (n=26);

Center for Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation
107076, Russian Federation, Moscow, Poteshnaya str., 3, building 10
[3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
[4]AO «R-Pharm»
119421, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 111B
[5]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:
Лисицына Татьяна Андреевна,
talisitsyna@rambler.ru
Contacts:
Tatiana Lisitsyna,
talisitsyna@rambler.ru

Поступила 07.02.2023
Принята 21.02.2023

group 3 – cDMARDs+PPT (*n*=5). The duration of the study is 24 weeks. The dynamics of depression severity was assessed on the PHQ-9, MADRS scales; anxiety – HAM-A; experimental psychological projective techniques were also used.
Results. After 12 and 24 weeks of therapy, there was a significant decrease in the severity of depression and anxiety in all groups of patients. However, the difference between the final and initial values of all scales was statistically significantly greater ($p<0.05$) in the groups of patients receiving PPT: cDMARDs+OKZ+PPT ($\Delta_{PHQ\text{-}9\ 24-0}=-6.75\pm3.91$; $\Delta_{MADRS\ 24-0}=-22.5\pm4.83$; $\Delta_{HAM\text{-}A\ 24\text{-}0}=-14.6\pm5.37$) and cDMARDs+PPT ($\Delta_{PHQ\text{-}9\ 24-0}=-15.5\pm3.53$; $\Delta_{MADRS\ 24-0}=-25.0\pm1.41$; $\Delta_{HAM\text{-}A\ 24\text{-}0}=-18.5\pm3.53$), compared with the cDMARDs+OKZ group ($\Delta_{PHQ\text{-}9\ 24-0}=-4.00\pm3.89$; $\Delta_{MADRS\ 24\text{-}0}=-5.75\pm8.29$; $\Delta_{HAM\text{-}A\ 24-0}=-8.50\pm8.21$). According to a semi-structured interview with a psychiatrist and design experimental psychological techniques, the proportion of patients without depression after 24 weeks of therapy was significantly higher in the groups of patients receiving PPT: 90% in the group of cDMARDs+OKZ+PPT and 100% – cDMARDs+PPT, as opposed to 25% in the group of cDMARDs+OKZ. OKZ therapy contributed to the normalization of night sleep but did not lead to a decrease in the frequency and severity of cognitive disorders (CD).
Conclusions. OKZ has an antidepressant effect in RA patients, leads to a decrease in the frequency of sleep disorders, but a com[1]plete regression of depression symptoms is possible because of the appointment of OKZ without PPT only in 25% of RA patients, mainly in patients with mild depression. Optimal for the complete regression of depression, anxiety and a decrease in the frequency and severity of CD is a combination of OKZ and PPT.
Key words: interleukin-6, rheumatoid arthritis, depression, cognitive disorders, olokizumab
For citation: Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, Ignatiev VG, Nasonov EL. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):188–198 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), встречающееся у 0,5–1% населения и приводящее к серьезным социально-экономическим последствиям и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза при РА являются психические расстройства, из которых наиболее часто выявляются расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС), в первую очередь – хроническая и рекуррентная депрессия, и когнитивные нарушения (КН) [3–5]. Депрессия у пациентов с РА ассоциируется с усилением восприятия боли, усталостью, снижением трудоспособности и качества жизни. Все эти факторы относятся к числу показателей, оцениваемых самим пациентом (ПОСП; в англоязычной литературе – PROs, patient-reported outcomes), которым в последние годы придается особое значение при оценке эффективности терапии. Пациенты с депрессией реже достигают низкой активности и ремиссии РА, требуют увеличения затрат на лечение в связи с неэффективностью стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и необходимостью назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [6].

Высокая частота РТДС среди пациентов с РА не случайна. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств того, что эти заболевания объединяет не только общая симптоматика в виде хронической усталости, боли, нарушений сна, снижения аппетита и веса, но и общие провоцирующие стрессовые факторы и провоспалительные факторы, участвующие в патогенезе. Существует множество работ, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе психических расстройств. У пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и шизофренией определяются повышенные уровни многих провоспалительных маркеров, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6 [7–10]. При этом именно концентрация ИЛ-6 сохраняется высокой вне зависимости от обострения данных заболеваний и снижается только на фоне эффективной терапии [7].

Значимая роль ИЛ-6 в патогенезе депрессии позволяет предположить, что моноклональные антитела к ИЛ-6 или его рецепторам, которые с успехом используют для лечения больных РА, могут оказать терапевтический эффект у пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами, в патогенезе которых важную роль играет хроническое воспаление.

W.C. Drevets и соавт. [11] в систематическом обзоре обобщили результаты метаанализов исследований эффективности различных противовоспалительных препаратов, в том числе ГИБП, с разным механизмом действия в отношении «сопутствующих» депрессивных симптомов, оцененных как вторичные конечные точки в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов с ИВРЗ. Было показано, что антицитокиновые препараты, в первую очередь ингибиторы ИЛ-6, способны уменьшать симптомы депрессии.

С мая 2020 г. в России для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности с успехом используется олокизумаб (ОКЗ) – гуманизированное моноклональное антитело (IgG4ϰ), специфически нейтрализующее ИЛ-6, фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность которого при РА были доказаны в трех РКИ (CREDO-1, -2 и -3) [12–14].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности олокизумаба в отношении симптомов депрессии у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита, недостаточно контролируемой базисными противовоспалительными препаратами.

Материал и методы

Проводилось одноцентровое, проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование фазы IV для оценки эффективности препарата ОКЗ в отношении симптомов депрессии у больных РА умеренной/высокой степени активности, недостаточно контролируемой БПВП, которое было одобрено локальным этическим комитетом и Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст 18–65 лет.
2. Диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; длительность заболевания – не менее 12 недель до скринингового визита.
3. Стабильный режим терапии РА БПВП не менее 12 недель до скринингового визита.
4. Число припухших суставов (ЧПС) ⩾6.
5. Число болезненных суставов (ЧБС) ⩾6.
6. Уровень С-реактивного белка (СРБ) ⩾6 мг/л.
7. Достоверный диагноз депрессивного расстройства, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).
8. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.
9. Согласие соблюдать надежный метод контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерии невключения в исследование:

1. Любое другое ревматическое заболевание, помимо РА.
2. Терминальная стадия печеночной, почечной, дыхательной недостаточности или тяжелая застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелый сахарный диабет.
3. Злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание в анамнезе.
4. Неспособность к самообслуживанию.
5. Любая текущая активная вторичная инфекция, включая туберкулёзную, гепатит В или С.
6. Беременность или кормление грудью.
7. Гиперчувствительность к другим ингибиторам ИЛ-6 в анамнезе.
8. Прием любых психотропных препаратов, помимо назначаемых в исследовании.
9. Прием любых наркотических препаратов.
10. Алкоголизм, злоупотребление лекарственными средствами и лекарственная зависимость в анамнезе.
11. Любое тяжелое хроническое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, может помешать соблюдению требований протокола.

Вторичная цель исследования – оценить эффективность ОКЗ в отношении выраженности боли, усталости, нарушений сна, функционального статуса и качества жизни у больных с умеренной/высокой активностью РА, недостаточно контролируемой БПВП. Основная конечная точка: доля пациентов без признаков депрессии по данным полуструктурированного интервью с психиатром (по критериям МКБ-10) после 12 и 24 недель наблюдения. Вторичные конечные точки: доля пациентов, достигших низкой активности/ремиссии РА по DAS28-СРБ (Disease Activity Score с определением СРБ), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) на 12-й и 24-й неделях исследования и доля пациентов, не имеющих признаков хронической усталости, нарушений сна на 12 и 24 неделях исследования

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, на неделе 0 рандомизировались методом последовательных номеров в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп: в первой проводилось лечение БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели; во второй – БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели + психофармакотерапия (ПФТ); в третьей – БПВП+ПФТ. ПФТ назначалась и контролировалась психиатром Московского научно-исследовательского института психиатрии. Выбор психотропного препарата осуществлялся в зависимости от психопатологической структуры депрессии, наличия КН, типа аффективности пациента. Применялись антидепрессанты (сертралин, агомелатин, миансерин) и нейролептики (сульпирид, амисульприд, перфеназин, кветиапин). Продолжительность исследования составила 24 недели. Визиты – ежемесячно. На 12-й и 24-й неделях исследования проводилась оценка эффективности лечения в отношении симптомов депрессии и активности РА. Если пациенты к 12-й неделе исследования не достигают низкой активности по DAS28-СРБ в группе 3 (БПВП+ПФТ), им может быть добавлен к лечению ОКЗ. При выбывании пациента из исследования по любой причине вместо него включается новый.

Всего планируется включение 150 пациентов с РА умеренной/высокой степени активности по DAS28-СРБ и с коморбидной депрессией, диагностированной психиатром в соответствии с МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью.

Оценка активности РА и эффективности терапии проводится ревматологом с помощью индексов DAS28-СРБ, CDAI и SDAI на каждом визите ежемесячно [15]. Оценка выраженности депрессии и тревоги проводится врачом-психиатром на каждом визите ежемесячно с использованием шкалы депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS, Montgomery – Asberg Depression Rating Scale) [16], шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [17]; проективных психологических методик [18, 19]. Для оценки когнитивных функций использованы методики оценки памяти (механической и ассоциативной), «5-й лишний» [20], «классификация» [21]. За пороговые значения наличия депрессии и тревоги принимаются следующие показатели шкал: PHQ-9⩾5; MADRS⩾16; HAM-A⩾7. Осмотр врачом-психиатром пациентов, получающих ПФТ, проводится еженедельно в течение первых 4 недель после назначения ПФТ, затем – ежемесячно. При недостаточной эффективности ПФТ в течение первых 4 недель терапии проводится ее коррекция. Ежемесячно регистрируются ПОСП, включая оценку функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire) [22], качества жизни по EQ-5D (EuroQoL 5-Dimension) [23]), общего состояния здоровья (ООСЗ) и боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм, утомляемости по шкале тяжести утомляемости (FSS, Fatigue Severity Scale) [24], депрессии по опроснику оценки здоровья пациентом (PHQ-9, Patient's Health Questionnaire) [25].

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде M±σ, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратическое отклонение

среднего арифметического, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

К моменту написания статьи в исследование включено 49 пациентов: в группу 1 (БПВП+ОКЗ) – 18, в группу 2 (БПВП+ОКЗ+ПФТ) – 26, в группу 3 (БПВП+ПФТ) – 5. Большинство пациентов во всех группах – женщины (соответственно 83,3%, 88% и 100%). Общая характеристика пациентов при включении в исследование приведена в таблице 1.

Пациенты трех групп не различались по длительности РА, выраженности боли, ЧБС, ООСЗ, выраженности функциональных ограничений по индексу HAQ, качеству жизни по индексу EQ-5D. Больные группы 2 были старше, имели большую продолжительность утренней скованности, больше ЧПС, более высокую активность РА по индексам DAS28-СРБ и SDAI, чаще были серопозитивными по ревматоидному фактору/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, чем пациенты группы 3.

На момент включения в исследование текущее депрессивное расстройство выявлено у всех пациентов, умеренные КН – у 43 (87,7%), шизотипическое расстройство – у 14 (28,6%). При этом у 14 (28,6%) пациентов отмечена анозогнозия психического расстройства, то есть они не осознавали, что находятся в депрессии. Структура депрессии в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 25 (51%) больных было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство с текущим депрессивным эпизодом, у 22 (44,9%) – дистимия (хроническая депрессия), у 1 (2,0%) – текущий единичный депрессивный эпизод и у 1 (2,0%) – депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства. По классификации психических расстройств DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition) у 25 (51%) пациентов депрессия соответствовала выраженности большого депрессивного расстройства, у 24 (48,9%) – малого депрессивного расстройства.

Больные в группах 2 и 3 имели бóльшую длительность и выраженность депрессии, более выраженную хроническую усталость (рис. 1, табл. 1).

Таблица 1. *Общая характеристика больных*

Показатели	**Группа 1: БПВП+ОКЗ (*n*=18)**	**Группа 2: БПВП+ОКЗ+ПФТ (*n*=26)**	**Группа 3: БПВП+ПФТ (*n*=5)**	***p***
Возраст (годы), M±σ	43,5±14,7	52,0±10,5	41,2±11,1	p_{1-2}=0,030 p_{2-3}=0,044
Длительность РА (мес.), Me [25-й; 75-й процентили]	84 [36; 120]	84 [36; 120]	72 [36; 264]	н/з
Длительность депрессии (мес.), Me [25-й; 75-й процентили]	120 [72; 252]	336 [144; 414]	300 [300; 312]	p_{1-2}=0,023 p_{2-3}=0,049
Продолжительность утренней скованности (мин), Me [25-й; 75-й процентили]	**85 [30; 240]**	180 [120; 240]	60 [60; 60]	p_{2-3}=0,008
ЧПС, M±σ	8,39±3,71	9,88±3,47	6,0±2,91	p_{2-3}=0,026
ЧБС, M±σ	10,9±5,48	13,6±4,54	9,8±6,18	н/з
ООСЗ по ВАШ (мм), M±σ:				
пациентом	59,2±16,6	62,7±18,6	61,8±24,3	н/з
врачом	52,8±13,2	56,9±16,7	44,0±15,2	н/з
Боль по ВАШ (мм), M±σ	68,2±17,2	65,8±19,5	64,0±19,5	н/з
DAS28-СРБ, M±σ	5,63±0,66	5,99±0,67	5,06±1,03	p_{2-3}=0,014
SDAI, M±σ	34,6±10,3	38,6±10,3	27,2±11,4	p_{2-3}=0,032
CDAI, M±σ	29,2±10,3	35,1±9,41	25,8±10,6	н/з
Индекс HAQ, M±σ	1,32±0,56	1,46±0,55	1,16±0,50	н/з
Индекс качества жизни EQ-5D, Me [25-й; 75-й процентили]	0,52 [–0,02; 0,62]	0,52 [–0,02; 0,59]	0,52 [0,52; 0,52]	н/з
Выраженность усталости по шкале FSS, M±σ	4,55±1,47	5,55±1,23	4,99±1,57	p_{1-2}=0,018
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентили]	28,6 [14,4; 43,5]	28,3 [18,7; 35,2]	12,2 [9,2; 13,3]	p_{2-3}=0,027
Позитивность по ревматоидному фактору/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, *n* (%)	12 (66,7)	23 (88,4)	2 (40)	p_{2-3}=0,037

Примечание: *БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; p – статистическая значимость различий между группами; РА – ревматоидный артрит; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ООСЗ – общее состояние здоровья; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28-СРБ – Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQoL 5-Dimension; FSS – Fatigue Severity Scale; СРБ – С-реактивный белок; н/з – различия между группами статистически не значимы*

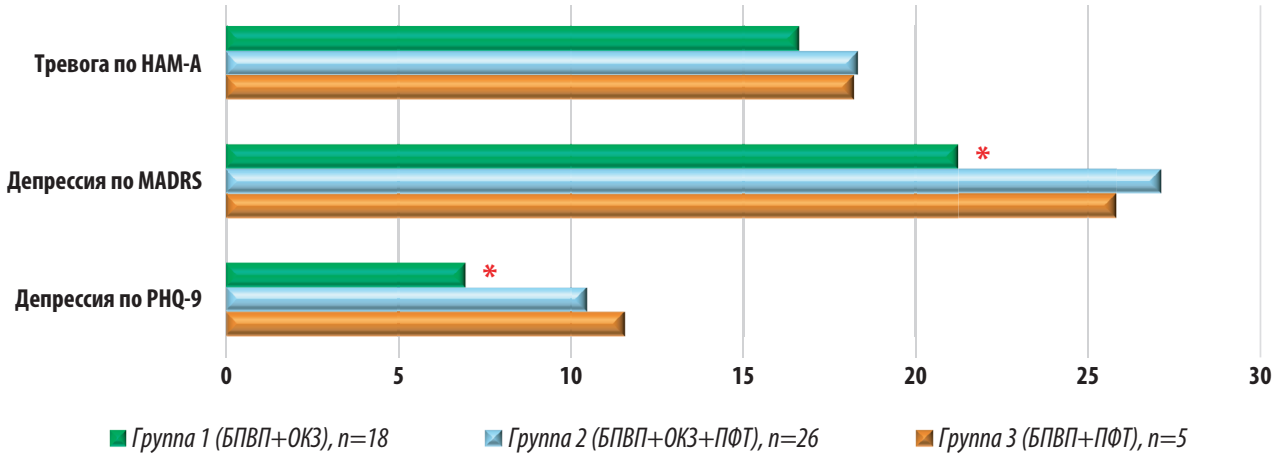


Рис. 1. *Исходная выраженность депрессии (шкалы MADRS и PHQ-9) и тревоги (шкала HAM-A) в разных группах: значения представлены в виде медианы; HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale); MADRS – шкалы депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); PHQ-9 – опросник оценки здоровья пациентом (Patient's Health Questionnaire); БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; * – различия статистически значимы между группами 1 и 2 при p<0,01*

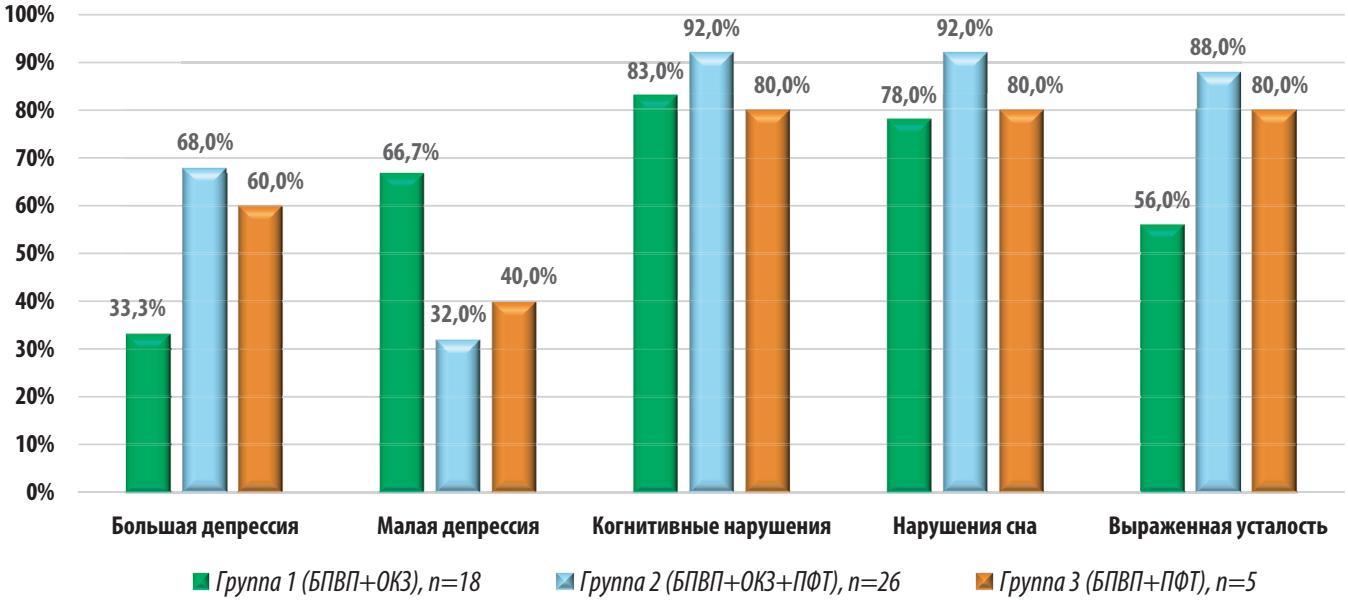


Рис. 2. *Частота большой/малой депрессии, когнитивных нарушений и нарушений сна при включении в исследование: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия*

Большинство пациентов групп 2 (68%) и 3 (60%) при включении в исследование имели большое депрессивное расстройство. Малая выраженность депрессии была более характерна для больных группы 1 (66,7%). КН умеренной выраженности выявлялись практически у всех пациентов (80–92%), нарушения сна – у 78–92%, выраженная утомляемость чаще сопутствовала большой депрессии и была более характерна для пациентов групп 2 (88%) и 3 (80%) (рис. 2).

После 12 и 24 недель терапии отмечено уменьшение выраженности депрессии как по опроснику PHQ-9, который заполняется пациентом, так и по шкале MADRS, заполняемой врачом-психиатром, во всех группах. Выраженность тревоги по шкале HAM-A, заполняемой врачом-психиатром, также снижалась во всех группах. Однако разница конечных и исходных значений (Δ) всех шкал была статистически значимо больше в группах 2 и 3, в которых пациенты получали ПФТ (табл. 2).

Доля больных без депрессии в группе 1 после 12 и 24 недель наблюдения по PHQ-9 была 83,3% и 75%, по MADRS – 41,7% и 57,1%; в группе 2: по PHQ-9 – 57,1% и 70%, по MADRS – 90,5% и 100%; в группе 3: по PHQ-9 – 50% и 100%, по MADRS – 100% и 100% соответственно. Несмотря на то, что, по данным опросников, значительная часть пациентов всех групп к 12-й и 24-й неделям лечения не имела депрессии, доля пациентов без депрессии по данным полуструктурированного интервью с психиатром и проективных экспериментально-психологических методик в разных группах различалась. Наименьшая частота ремиссии депрессии отмечена в группе 1 – 20–25%, в отличие от группы 2 (80–90%) и группы 3 (100%), в которых пациенты получали ПФТ (рис. 3).

Таблица 2. *Динамика выраженности депрессии по MADRS и PHQ-9 и тревоги по HAM-A*

Шкалы	Группа 1: БПВП+ОКЗ (*n*=18)	Группа 2: БПВП+ОКЗ+ПФТ (*n*=26)	Группа 3: БПВП+ПФТ (*n*=5)	*p*
MADRS, M±σ				
исходно	21,2±5,23	27,1±4,85	25,8±4,20	p_{1-2}<0,001
через 12 недель	13,4±8,27	9,28±4,74	5,0±4,24	н/з
через 24 недели	13,3±9,16	3,40±2,17	4,0±0,01	p_{1-2}=0,004
ΔMADRS (нед. 12–0)	–7,00±5,93	–17,7±6,27	–24,0±2,82	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,002
ΔMADRS (нед. 24–0)	–5,75±8,29	–22,5±4,83	–25,0±1,41	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}=0,013
Статистическая значимость различий по MADRS в группе (*p*)	p_{0-12}=0,009 p_{0-24}=0,010	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001 p_{12-24}<0,001 $p\Delta_{12-24}$=0,042	p_{0-12}=0,001 p_{0-24}<0,001	
HAM-A, M±σ				
исходно	16,6±5,33	18,3±2,58	18,2±4,76	н/з
через 12 недель	11,5±6,33	7,71±3,03	2,0±1,41	p_{1-2}=0,023 p_{2-3}=0,016
через 24 недели	9,62±6,63	4,90±3,31	4,5±0,70	н/з
ΔHAM-A (нед. 12–0)	–5,41±7,53	–10,4±3,47	–21,0±4,24	p_{1-2}<0,05 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,001
ΔHAM-A (нед. 24–0)	–8,50±8,21	–14,6±5,37	–18,5±3,53	н/з
Статистическая значимость различий по HAM-A в группе (*p*)	p_{0-12}=0,026 p_{0-24}=0,008	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001 p_{12-24}=0,026 $p\Delta_{12-24}$=0,016	p_{0-12}=0,006 p_{0-24}=0,012	
PHQ-9, M±σ				
исходно	6,94±4,12	10,5±4,98	11,6±6,10	p_{1-2}=0,017
через 12 недель	3,75±3,07	4,61±3,30	6,0±5,65	н/з
через 24 недели	2,25±3,05	3,40±2,50	2,0±0,1	н/з
ΔPHQ-9 (нед. 12–0)	–3,41±5,1	–4,80±4,29	–11,5±2,12	p_{2-3}=0,043
ΔPHQ-9 (нед. 24–0)	–4,00±3,89	–6,75±3,91	–15,5±3,53	p_{2-3}=0,021 p_{1-3}=0,005
Статистическая значимость различий по PHQ-9 в группе (*p*)	p_{0-12}=0,029 p_{0-24}=0,008	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	н/з	

Примечание: *БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; p – статистическая значимость различий между группами; MADRS – шкалы депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale); PHQ-9 – опросник оценки здоровья пациентом (Patient's Health Questionnaire); н/з – различия между группами не значимы*

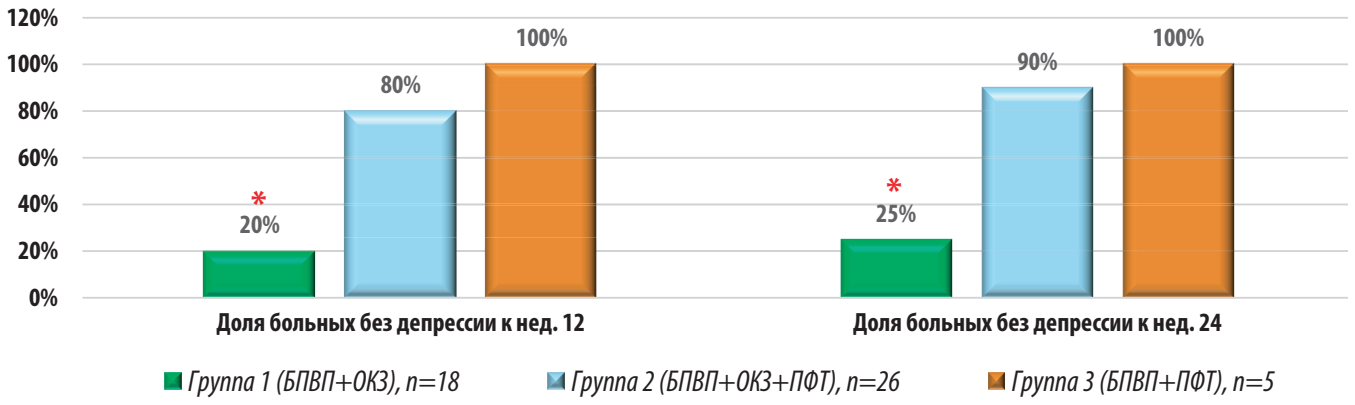


Рис. 3. *Доля пациентов без депрессии по данным полуструктурированного интервью с психиатром и проективных методик в разных группах терапии через 12 и 24 недели: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; * – различия между группами 1 и 2, 1 и 3 статистически значимы при p<0,01*

При включении в исследование доля больных без нарушений сна была низкой во всех группах, но меньше всего таких пациентов было в группе 2 – 8%. После 12 и 24 недель лечения число больных без нарушений сна статистически значимо увеличилось во всех группах, но в группах 2 и 3, в которых пациенты получали ПФТ, доля пациентов без нарушений сна была существенно выше (рис. 4).

Терапия ОКЗ без ПФТ не способствовала уменьшению частоты и выраженности КН, которые ассоциируются с низкой комплаентностью больных, стрессовой уязвимостью и риском обострений. Как видно из рисунка 5, увеличение доли пациентов без КН отмечено только в группах 2 и 3.

На фоне терапии ОКЗ в группах 1 и 2 было отмечено статистически значимое уменьшение активности РА, согласно индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI; статистически значимо уменьшилась утомляемость по шкале FSS и функциональная недостаточность по HAQ. В 3-й группе также наблюдалось снижение воспалительной активности РА и утомляемости, однако различия были статистически не значимы. В то же время интенсивность боли по ВАШ статистически значимо уменьшилась во всех группах (табл. 3).

Обсуждение

Учитывая высокую частоту и существенное негативное влияние коморбидных РТДС и КН на течение и исходы РА, а также важную роль воспаления в патогенезе этих психических расстройств, современные ГИБП представляются наиболее перспективным классом препаратов, способным не только статистически значимо снижать активность РА, но и уменьшать выраженность РТДС. Согласно систематическим обзорам и метаанализам РКИ, статистически значимый антидепрессивный эффект оказывают ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-12/-23 [11, 26]. Необходимо отметить, что в большинстве анализируемых в обзорах работ для оценки динамики депрессивных симптомов использовались опросники, которые заполняются самим пациентом: наиболее часто – ментальный компонент SF-36, редко – госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [11, 26, 27]. Только в единичных исследованиях диагностика депрессии и её выраженности проводилась на основании шкал, заполняемых врачом-психиатром. Так, в работе S. Tiosano и соавт. [28] у 83,3% пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в течение 24 недель, к концу наблюдения отмечено уменьшение выраженности депрессии и тревоги на 50% и более по шкале Гамильтона.

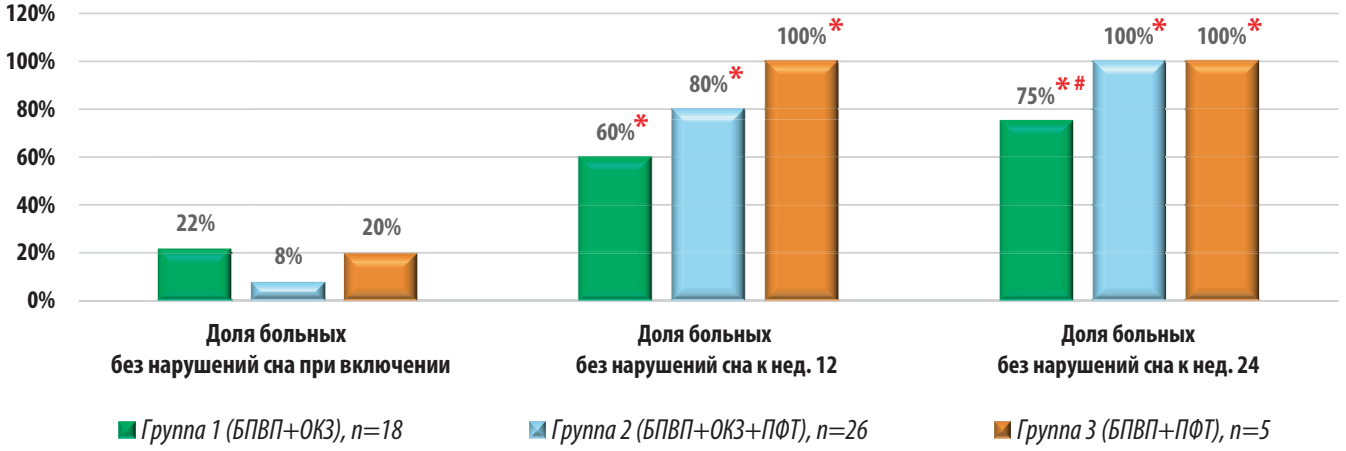


Рис. 4. *Динамика числа больных без нарушений сна на фоне лечения: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; * – p<0,05 при сравнении с исходным значением в группе; # – p<0,05 при сравнении между группами 1 и 2*

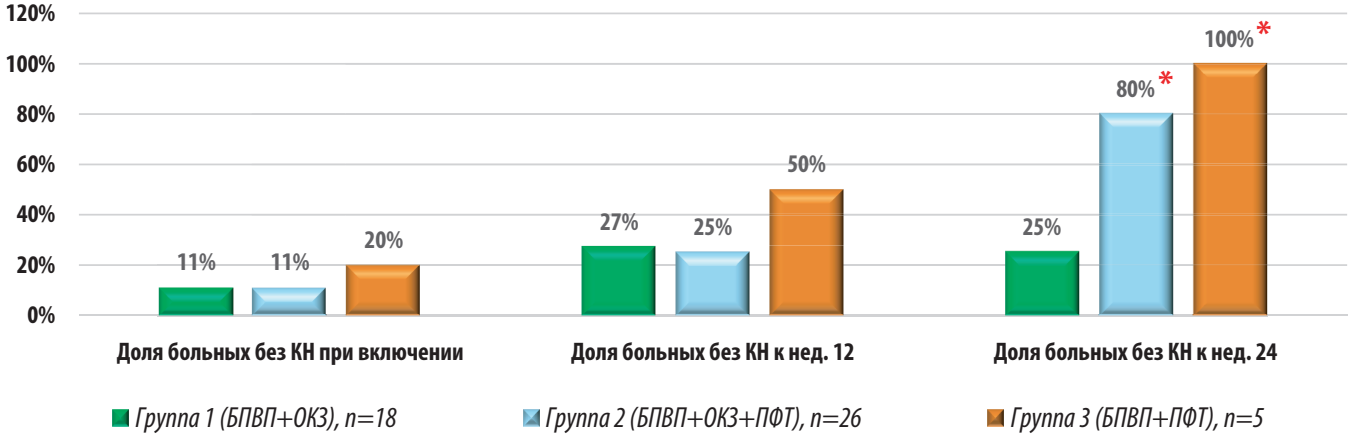


Рис. 5. *Динамика числа больных без когнитивных нарушений (КН): БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; * – p<0,01 при сравнении с исходным значением и 12-й неделей в группе*

Таблица 3. *Динамика показателей активности РА на фоне проводимой терапии*

Шкалы	Группа 1: БПВП+ОКЗ (*n*=18)	Группа 2: БПВП+ОКЗ+ПФТ (*n*=26)	Группа 3: БПВП+ПФТ (*n*=5)	*p*
DAS28-СРБ, M±σ				
исходно	5,63±0,66	5,99±0,67	5,06±1,03	p_{2-3}=0,014
через 12 недель	2,48±0,86	2,99±0,81	3,61±1,66	н/з
через 24 недели	2,34±1,22	2,72±0,99	3,20±1,58	н/з
ΔDAS28-СРБ (нед. 12–0)	–3,16±0,83	–3,04±0,72	–2,08±1,09	н/з
ΔDAS28-СРБ (нед. 24–0)	–3,17±1,36	–3,43±0,83	–2,50±1,01	н/з
Статистическая значимость различий DAS28-СРБ в группе (*p*)	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	н/з	
SDAI, M±σ				
исходно	34,6±10,3	38,6±10,3	27,2±11,4	p_{2-3}=0,032
через 12 недель	6,96±3,84	11,6±6,37	14,5±10,4	p_{1-2}=0,027
через 24 недели	7,50±9,95	10,6±8,45	10,1±9,08	н/з
ΔSDAI (нед. 12–0)	–29,3±8,78	–27,9±9,06	–19,0±5,12	н/з
ΔSDAI (нед. 24–0)	–26,3±12,9	–31,9±11,2	–23,5±3,80	н/з
Статистическая значимость различий SDAI в группе (*p*)	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	н/з	
CDAI, M±σ				
исходно	29,2±10,3	35,1±9,41	25,8±10,6	н/з
через 12 недель	6,87±3,84	11,6±6,36	13,0±9,89	p_{1-2}=0,026
через 24 недели	7,33±10,0	10,4±8,50	7,75±7,42	н/з
ΔCDAI (нед. 12–0)	–22,3±8,04	–24,1±8,33	–18,2±6,01	н/з
ΔCDAI (нед. 24–0)	–21,8±11,5	–28,2±9,84	–23,5±3,53	н/з
Статистическая значимость различий CDAI в группе (*p*)	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	н/з	
Боль по ВАШ (мм), M±σ				
исходно	68,2±17,2	65,9±19,6	64,0±19,5	н/з
через 12 недель	23,3±13,2	31,4±17,9	25,0±21,2	н/з
через 24 недели	16,8±16,8	30,0±23,7	15,0±21,2	н/з
ΔВАШ боли (нед. 12–0)	–41,5±29,5	–35,4±19,9	–55,0±7,07	н/з
ΔВАШ боли (нед. 24–0)	–43,5±21,5	–37,8±26,6	–65,0±7,07	н/з
Статистическая значимость различий ВАШ боли в группе (*p*)	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}<0,001	P_{0-24}=0,031	
FSS, M±σ				
исходно	4,55±1,47	5,55±1,23	4,99±1,57	p_{1-2}=0,018
через 12 недель	2,46±1,23	4,32±1,85	6,10±0,14	p_{1-2}=0,004 p_{1-3}=0,001
через 24 недели	2,68±1,79	3,84±2,12	3,66±2,03	н/з
ΔFSS (нед. 12–0)	–2,30±1,43	–1,13±1,07	–0,45±0,49	p_{1-2}=0,012
ΔFSS (нед. 24–0)	–2,09±2,19	–1,86±1,81	–2,89±1,41	н/з
Статистическая значимость различий FSS в группе (*p*)	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}=0,010	p_{0-12}=0,009 p_{0-24}=0,004	н/з	
HAQ, M±σ				
исходно	1,32±0,56	1,46±0,55	1,16±0,50	н/з
через 12 недель	0,48±0,37	1,04±0,49	1,50±0,88	p_{1-2}=0,002 p_{1-3}=0,010
через 24 недели	0,55±0,57	0,78±0,45	1,31±0,61	н/з
ΔHAQ (нед. 12–0)	–0,71±0,56	–0,45±0,47	0,10±0,03	н/з
ΔHAQ (нед. 24–0)	–0,79±0,74	–0,56±0,47	–0,08±0,22	н/з
Статистическая значимость различий HAQ в группе (*p*)	p_{0-12}<0,001 p_{0-24}=0,003	p_{0-12}=0,009 p_{0-24}=0,001	н/з	

Примечание: *БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; p – статистическая значимость различий между группами; MADRS – шкалы депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); DAS28-СРБ – Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; FSS – Fatigue Severity Scale; HAQ – Health Assessment Questionnaire; н/з – различия между группами не значимы*

Проводимое нами исследование – первое, в котором оценивается эффективность ингибитора ИЛ-6 ОКЗ именно в отношении симптоматики РТДС, и одно из немногих, использующих для диагностики РТДС результаты полуструктурированного интервью с психиатром, критерии МКБ-10 и учитывающих шкалы MADRS и HAM-A. Это также первое РКИ, в котором сравнивается эффективность ОКЗ и ПФТ в отношении коморбидных РТДС у больных РА. До настоящего времени проводились единичные исследования по оценке влияния ингибиторов ИЛ-6 на выраженность депрессии у пациентов с большим депрессивным расстройством [29] и шизофренией [30]. Отмечен статистически значимый эффект в отношении выраженности депрессии у больных с большим депрессивным расстройством и повышением уровня СРБ ⩾8 мг/л в подгруппе пациентов с таким симптомом депрессии, как ангедония (утрата способности получать удовольствие) на фоне 12-недельной терапии сирукумабом [11, 29]. Статистически значимого влияния на симптомы шизофрении терапия тоцилизумабом не оказала [30].

Полученные нами предварительные результаты сопоставимы с литературными данными, касающимися других ингибиторов ИЛ-6, и позволяют сделать вывод, что терапия ОКЗ уменьшает или, реже, приводит к полному исчезновению симптомов депрессии и тревоги через 24 недели после начала наблюдения. Стоит отметить, что эффект ОКЗ в отношении тревожно-депрессивной симптоматики более выраженный и стойкий при сочетании ОКЗ с ПФТ как по данным опросника PHQ-9, так и по мнению психиатра (шкалы MADRS, HAM-A). Интересно, что мнение пациента и врача-психиатра в отношении наличия депрессивной симптоматики существенно различалось. Так, после 12 недель терапии 83,3% пациентов, получающих только БПВП+ОКЗ, не отметили у себя признаков депрессии; через 24 недели эта доля снизилась до 75%; по мнению же врача не имели депрессии только 41,7% и 57,1% пациентов соответственно после 12 и 24 недель наблюдения. Необходимо отметить, что ОКЗ у ряда пациентов вызывал эйфорию в первые месяцы лечения, с чем и связана субъективно более позитивная оценка своего состояния. Этот эффект, как правило, регрессировал к 24-й неделе лечения. В случае же одновременного лечения БПВП, ОКЗ и ПФТ оценка своего состояния пациентом была более объективной; так, по данным опросника PHQ-9, через 12 и 24 недели депрессии не имели 57,1% и 70%, в то время как по мнению врача – 90,5% и 100% больных соответственно. В то же время наиболее объективные экспериментально-психологические проективные методики после 24 недель терапии не выявили признаков депрессии лишь у 25% пациентов, получавших БПВП+ОКЗ, и у большинства больных на фоне терапии БПВП+ОКЗ+ПФТ (90%) или БПВП+ПФТ без ОКЗ (100%).

Отдельно хотелось бы отметить положительное влияние ОКЗ как в сочетании с ПФТ, так и без нее на нарушения сна. Более 50% больных в группе БПВП+ОКЗ и свыше 90% в группе БПВП+ОКЗ+ПФТ отметили нормализацию сна после 24 недель терапии. Подобная эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении сна через 24 недели после начала терапии отмечена ранее в итальянском РКИ TOZURA для тоцилизумаба [31] и в работе V. Strand и соавт. [32], посвященной анализу эффективности сарилумаба в отношении ПОСП в РКИ MOBILITY.

Влияние ингибиторов ИЛ-6 на когнитивные функции больных РА до настоящего времени не оценивалось, хотя КН часто встречаются среди этих пациентов и ассоциируются, в первую очередь, с РТДС [4, 6]. Интересным представляется тот факт, что ОКЗ без ПФТ практически не оказывал влияния на КН, которые являются серьезным фактором, негативно влияющим на приверженность пациентов к лечению и стрессовое реагирование, что может со временем вновь привести к снижению эффективности терапии РА, в то время как ПФТ приводила к регрессу КН у 80–100% пациентов. Поэтому оптимальной для предотвращения обострения РА и улучшения отдаленного прогноза у больных РА с коморбидной депрессией и КН является сочетанная терапия ОКЗ и ПФТ.

Заключение

По предварительным данным, ОКЗ обладает антидепрессивным эффектом, приводит к уменьшению частоты нарушений сна, но полный регресс симптомов депрессии при назначении ОКЗ без ПФТ возможен только у 25% больных, преимущественно у пациентов с малой депрессией.

Терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает выраженность тревоги, но не устраняет ее полностью и не приводит к уменьшению частоты и выраженности КН, которые снижают комплаентность больных, увеличивая стрессовую уязвимость и риск обострений.

Оптимальным для полного регресса депрессии, тревоги, уменьшения частоты и выраженности КН является сочетание ОКЗ и ПФТ.

Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Р-ФАРМ». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

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. Liao KP, Karlson EW. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Elsevier Mosby: Maryland Heights, MO, USA;2015:691-697.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. 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
4. Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Neurosci*. 2019;69:81-87. doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.027
5. Абрамкин АА, Лисицина ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Глухова СИ, и др. Рекуррентная депрессия и выраженность суставной деструкции у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):22-32. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, et al. Depression and severity of articular destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):22-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000624
6. Ionescu CE, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in rheumatoid arthritis: A narrative review – Diagnostic challenges, pathogenic mechanisms and effects. *Medicina*. 2022;58:1637. doi: 10.3390/ medicina58111637
7. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
8. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: Important facts. *Psychol Med*. 2017;47(13):2229-2237. doi: 10.1017/S0033291717000745
9. Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2194. doi: 10.3390/ijms21062194
10. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
11. Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, Manji HK. Immune targets for therapeutic development in depression: Towards precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):224-244. doi: 10.1038/s41573-021-00368-1
12. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
13. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
14. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
15. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S14-S36. doi: 10.1002/acr.20621
16. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
18. Драгунская ЛС. Изучение признаков депрессивных состояний методом «Пиктограммы». Экспериментальные исследования в патопсихологии. М.;1976. [Dragoonskaya LS. The study of signs of depressive states by the “Pictogram” method. Experimental studies in pathopsychology. Moscow;1976 (In Russ.)].
19. Логинова СВ, Рубинштейн СЯ. О применении метода «пиктограмм» для экспериментального исследования мышления психических больных. М.;1972. [Loginova SV, Rubinstein SA. On the application of the “pictograms” method for the experimental study of mental patients’ thinking. Moscow;1972 (In Russ.)].
20. Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных: экспериментально-психологическое исследование. М.;1958. [Zeigarnik BV. Thinking disorders in mentally ill: Experimental and psychological study. Moscow;1958 (In Russ.)].
21. Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:Издательство МГУ;1962. [Zeigarnik BV. Pathology of thinking. Moscow: Publishing House of Moscow State University;1962 (In Russ.)].
22. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;9:20.
23. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-1736. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x
24. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAF MDQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAF NRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S263-S286. doi: 10.1002/acr.20579
25. Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, Krishnan A, Bhandari PM, et al. Accuracy of the PHQ-2 alone and in combination with the PHQ-9 for screening to detect major depression: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323(22):2290-2300. doi: 10.1001/jama.2020.6504
26. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha PS, et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(6):1275-1285. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8
27. Behrens F, Burmester GR, Feuchtenberger M, Kellner H, Kuehne C, Liebhaber A, et al. Characterisation of depressive

symptoms in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab during routine daily care. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(3):551-559. doi: 10.55563/clinexprheumatol/yu55rd
28. Tiosano S, Yavne Y, Watad A, Langevitz P, Lidar M, Feld J, et al. The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(9):e13268. doi: 10.1111/eci.13268
29. Salvadore G, Nash A, Bleys C. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sirukumab as adjunctive treatment to a monoaminergic antidepressant in adults with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:S292.
30. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, Bathon JM, Cremers S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antibody, for residual symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(6):1317-1323. doi: 10.1038/npp.2017.258
31. Bazzichi L, Nacci F, Sinigaglia L, Bianchino L, Caporali R. Subcutaneous tocilizumab alone or with a csDMARD in rheumatoid arthritis patients: Subanalysis of Italian data from a multicenter phase IIIb/IV trial. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):841-849. doi: 10.1007/s10067-018-4327-4
32. Strand V, Joseph G, van Hoogstraten H, Chen CI, Fan C, Carita P, et al. Impact of sarilumab on health related quality of life (HRQoL), fatigue, and sleep in rheumatoid arthritis patients at week 24-results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1522.

Лисицына Т.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9437-406X*
Абрамкин А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1504-5645*
Вельтищев Д.Ю. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5210-2605*
Серавина О.Ф. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5839-4637*
Ковалевская О.Б. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6573-4337*
Борисова А.Б. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6802-0268*
Игнатьев В.Г. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2818-6583*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*

Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии

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

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

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

Контакты:
Гарзанова Людмила Александровна,
lyuda-garzanova@yandex.ru
Contacts:
Liudmila Garzanova,
lyuda-garzanova@yandex.ru

Поступила 19.12.2022
Принята 21.02.2023

Введение. Ритуксимаб (РТМ) длительное время используется при системной склеродермии (ССД) и показал хорошую эффективность в лечении кожного фиброза и поражения легких. Однако данных о переносимости и отдаленных нежелательных явлениях (НЯ) на фоне терапии РТМ при ССД недостаточно.
Целью настоящего исследования была оценка переносимости и безопасности ритуксимаба у пациентов с системной склеродермией при длительном наблюдении.
Материал и методы. В открытое проспективное исследование был включен 151 пациент с ССД, получивший по крайней мере одну инфузию РТМ. В этой группе превалировали женщины (83%). Возраст больных составил в среднем 47,9±13,4 года; продолжительность заболевания – 6,4±5,8 года; период наблюдения после первой инфузии РТМ – 5,6±2,6 года (845,6 пациенто-лет (ПЛ)). Во всех случаях РТМ назначался в дополнение к базисной терапии преднизолоном и/или иммуносупрессантами. НЯ оценивались и регистрировались врачом в стационаре сразу после инфузии РТМ, а затем путем опроса пациентов в течение всего периода наблюдения. Учитывались все причины смерти, независимо от лечения.
Результаты. Всего было зарегистрировано 85 (56%) НЯ; общая частота НЯ составила 10/100 ПЛ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 8–12). Наибольшая частота всех НЯ наблюдалась в первые 6 месяцев после первого курса РТМ, однако по степени тяжести это были в основном легкие и умеренные НЯ (71%). Наиболее частыми НЯ были инфекции – они наблюдались в 40% случаев, при этом серьезных оппортунистических инфекций не было. Общая частота всех инфекций составила 7,1/100 ПЛ (95% ДИ: 5,5–9), серьезных инфекций – 1,5/100 ПЛ (95% ДИ: 0,9–2,6). Инфузионные реакции возникли у 8% больных. Другие НЯ отмечены у 3% (0,6/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,3–1,4). Общая частота серьезных НЯ составила 18% (3,2/100 ПЛ; 95% ДИ: 2,2–4,6). При изучении уровня иммуноглобулина G (IgG) в динамике у 78 пациентов было отмечено его статистически значимое снижение на фоне терапии РТМ, однако средние значения оставались в пределах нормы. Зафиксировано 17 летальных исходов (2/100 ПЛ; 95% ДИ: 1,3–3,2). В большинстве случаев больные умерли от прогрессирования недостаточности функций жизненно важных органов, возникшей до начала лечения РТМ.
Заключение. В данном исследовании профиль безопасности РТМ при ССД был оценен как благоприятный. Он был сходным с профилем НЯ при использовании РТМ для лечения других аутоиммунных заболеваний. При увеличении кумулятивной дозы РТМ увеличения числа НЯ не наблюдалось. Летальность была сравнима с таковой при других тяжелых аутоиммунных заболеваниях в обсервационных исследованиях. Мониторинг уровня IgG полезен для раннего выявления риска развития инфекционных осложнений у пациентов с ССД, получающих РТМ. РТМ можно рассматривать как относительно безопасный препарат в комплексной терапии ССД, когда стандартная терапия неэффективна или невозможна.
Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, нежелательные явления
Для цитирования: Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Старовойтова МН, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ, Глухова СИ. Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):199–206.

SAFETY AND TOLERABILITY OF RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Liudmila A. Garzanova, Lidia P. Ananyeva, Olga A. Koneva, Oxana V. Desinova, Mayya N. Starovoytova, Olga B. Ovsyannikova, Rushana U. Shayakhmetova, Svetlana I. Glukhova

Introduction. Rituximab (RTX) has been used for the treatment of systemic sclerosis (SSc) for a long time and has shown good efficacy for skin fibrosis and interstitial lung disease. However, data on tolerability and long-term adverse events (AEs) during RTX therapy in SSc are insufficient.
Objective. The aim of this study was to assess the tolerability and safety of RTX in patients with SSc in a long-term prospective follow-up.
Materials and methods. Our open-label prospective study included 151 SSc patients who received at least one RTX infusion. The mean age of the patients was 47.9±13.4 years; the majority of them were women (83%). The mean disease duration was 6.4±5.8 years. The mean follow-up period after the first RTX infusion was 5.6±2.6 years (845.6 patient-years (PY)). All patients received RTX in addition to ongoing therapy with prednisone and/or immunosuppressants. AEs were assessed and recorded by a doctor in the hospital immediately after RTX infusion, then by patient reported outcome during the observation period. All causes of death were considered, regardless of treatment.
Results. A total of 85 (56%) AEs were registered, the overall incidence of AEs was 10/100 PY (95% confidence interval (95% CI): 8–12). The highest frequency of all AEs was observed in the first 2–6 months after the first course of RTX, however, these were mainly mild and moderate AEs (71%). The most frequent AEs were infections, they were observed in 40% of cases, with no serious opportunistic infections reported. The overall incidence of all infections was 7.1/100 PY (95% CI: 5.5–9), serious infections – 1.5/100 PY (95% CI: 0.9–2.6). Infusion reactions occurred in 8% of patients. Other AEs were noted in 3% (0.6/100 PY; 95% CI: 0.3–1.4). The overall incidence of serious AEs was 18% (3.2/100 PY; 95% CI: 2.2–4.6). There was a significant decrease of the immunoglobulin G (IgG) during follow-up, however, its average values remained within normal limits. There were 17 (11%) deaths (2/100 PY; 95% CI: 1.3–3.2). In most cases, patients died from the progression of the major organ failure, which arose before RTX treatment.
Conclusions. In our study, the safety profile of RTX in SSc was assessed as favorable. It was similar to the AE profile in other autoimmune diseases treated with RTX. With an increase in the cumulative dose of RTX, no increase in AEs was observed. The mortality is comparable to the other severe autoimmune diseases in observational studies.

Monitoring of Ig G may be useful for patients with SSc on RTX therapy for early detection of the risk of developing infectious complications. RTX could be considered as a relatively safe drug for the complex therapy of SSc when standard therapy is ineffective or impossible.
Key words: systemic sclerosis, rituximab, adverse events
For citation: Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Starovoytova MN, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU, Glukhova SI. Safety and tolerability of rituximab in the treatment of systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):199–206 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-199-206

Введение

Системная склеродермия (ССД; прогрессирующий системный склероз) – хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием фиброза кожи и внутренних органов, микроангиопатией и активацией иммунной системы [1]. Сложный патогенез заболевания включает нарушения В-клеточного гомеостаза, в частности хроническую активацию В-лимфоцитов, что детально отражено в ряде обзоров литературы [2–5]. Накопленные данные позволили теоретически обосновать и экспериментально подтвердить гипотезу о позитивном терапевтическом эффекте деплеции В-клеток при ССД [6, 7]. Анти-В-клеточная терапия при ССД, вызывая деплецию В-лимфоцитов и оказывая широкий спектр плейотропных эффектов на другие патогенные иммунные клетки, потенциально влияет на основные звенья патогенеза, включая фиброз, аутоиммунные нарушения и васкулопатию. Клинические исследования показали, что у больных ССД на фоне терапии препаратом ритуксимаб (РТМ) В-клеточная деплеция ассоциируется со статистически значимым снижением плотности кожи, стабилизацией или улучшением показателей легочной функции, снижением общей активности заболевания [8–15].

В настоящее время РТМ зарегистрирован для лечения ССД только в Японии [16], но вне показаний он применяется и в реальной клинической практике других стран, т. к. фигурирует в ряде рекомендаций экспертов [17]. В опубликованных систематических обзорах и метаанализах отражено положительное воздействие РТМ на проявления ССД и относительно благоприятный профиль его безопасности, однако переносимость РТМ изучена недостаточно [18–20].

Известно, что спектр нежелательных явлений (НЯ), возникающих у пациентов с ССД на фоне терапии РТМ, сходен с таковым при других аутоиммунных заболеваниях [21–23]. В основных исследованиях общая частота НЯ при ССД варьировала от 30 до 46%; чаще других встречались инфекционные осложнения и инфузионные реакции [8, 9, 11, 24]. Однако большинство работ, в которых упоминается безопасность РТМ при ССД, включали небольшое число больных или были короткими, а в некоторых вопрос переносимости РТМ не затрагивался совсем. В связи с вышесказанным **целью** настоящего исследования было изучение спектра неблагоприятных явлений, возникающих при системной склеродермии на фоне терапии ритуксимабом, в большой группе пациентов при длительном наблюдении.

Материалы и методы

Всего в исследование был включен 151 пациент, соответствующий критериям ССД Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. и получивший хотя бы одну инфузию РТМ независимо от дозы. Сбор данных проходил проспективно в период с 2008 г. по декабрь 2020 г. Общая характеристика группы при включении в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов (n=151)*

Параметры	Значение
Возраст (годы), M±σ	47,9±13,4
Пол, *n* (%)	
– женский	123 (83)
– мужской	26 (17)
Форма ССД, *n* (%):	
– лимитированная	56 (37)
– диффузная	79 (52)
– перекрестная	16 (11)
Длительность заболевания (годы), M±σ	6,4±5,8
Индекс активности (баллы), M±σ	3,17±1,84
Дигитальные язвы, *n* (%)	21 (14)
Миопатия, *n* (%)	22 (16)
Кожный счет (баллы), M±σ	10,9±9,9
Поражение желудочно-кишечного тракта, *n* (%):	
– дисфагия	106 (70)
– раннее насыщение или рвота	43 (28)
Склеродермическая почка, *n* (%)	9 (6)
Поражение сердца, *n* (%):	
– нарушение ритма	61 (40)
– нарушение проводимости	53 (35)
– диастолическая дисфункция	66 (44)
– снижение фракции выброса	12 (8)
Легочная артериальная гипертензия, *n* (%)	58 (38)
Фракция выброса левого желудочка (%), M±σ	63,7±6,8
СДЛА (мм рт. ст.), M±σ	36,6±14,8
Признаки ИПЛ, *n* (%)	122 (81)
ФЖЕЛ (%), M±σ	78,1±21,9
ДСЛ (%), M±σ	47,8±19,9
Позитивность по АНФ HEp-2, *n* (%)	133 (88)
Позитивность по антителам к топоизомеразе 1, *n* (%)	89 (59)
Позитивность по АЦА, *n* (%)	4 (3)
Доза преднизолона (мг/сут.), M±σ	11,6±4,8
Использование иммуносупрессантов при включении, *n* (%)	73 (48%)
Циклофосфамид, *n* (%)	39 (26)
Циклофосфамид в анамнезе, *n* (%)	77 (51)
Суммарная доза циклофосфамида (г), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,1 [3; 25]
Микофенолата мофетил, *n* (%)	32 (21)
Микофенолата мофетил в анамнезе, *n* (%)	23 (15)
Метотрексат, *n* (%)	10 (7)
Метотрексат в анамнезе, *n* (%)	27 (18)
Азатиоприн, *n* (%)	7 (5)
Азатиоприн в анамнезе, *n* (%)	11 (7)

Примечание*: ССД – системная склеродермия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АНФ – антинуклеарный фактор; АЦА – антицентромерные антитела.*

Особенностью обследованной группы было преобладание диффузной формы, интерстициального поражения легких (ИПЛ) и позитивности по антителам к топоизомеразе 1. Первичная легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) не выявлена ни у одного больного. Все пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) и половина из них – предшествующую терапию иммуносупрессантами (ИС).

РТМ назначался в соответствии со следующими показаниями: неэффективность стандартной терапии ГК и ИС или невозможность их применения; ранняя стадия заболевания (первые 3 года) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14), мужской пол, позитивность по антителам к топоизомеразе 1, быстрое прогрессирование со значительным снижением форсированной жизненной емкости легких и/или диффузионной способности легких. Для лечения пациентов использовались оригинальный препарат Мабтера и отечественный биоаналог РТМ Ацеллбия. Совокупная регистрация НЯ представилась нам возможной, поскольку биоэквивалентность Ацеллбии была доказана при ревматоидном артрите в большом международном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) высокого качества [25]. РТМ назначался в дозе 500–1000 мг на одно введение с премедикацией (125–250 мг метилпреднизолона). Суммарная доза РТМ составила в среднем 3,2±2,4 г (0,5–11 г); количество курсов лечения – 3,4±2,6; интервал между курсами – 12,7±11,8 мес.; продолжительность наблюдения за больными после первого введения – 5,6±2,6 года (845,6 пациенто-лет (ПЛ)).

При определении НЯ использовалась общепринятая дефиниция [26]. Под НЯ подразумевалось любое неблагоприятное медицинское событие, которое может наблюдаться во время лечения данным препаратом в дозах, обычно применяемых у людей для профилактики и лечения болезни, и не обязательно имеющее причинно-следственную связь с ним. НЯ оценивались и фиксировались врачом в стационаре сразу после инфузии РТМ, а затем путем опроса пациентов в течение всего периода наблюдения. НЯ оценивались как легкие, если они были бессимптомными или имели транзиторную симптоматику (менее 1 недели), не влияли на повседневную деятельность, не требовали приема лекарств или купировались приемом безрецептурных препаратов. Умеренные НЯ констатировались при наличии симптомов, продолжительностью до 1–2 недель, повлиявших на повседневную деятельность, купировавшихся на фоне приема лекарственных препаратов; серьезные НЯ – при появлении длительных, но обратимых симптомов, вызвавших серьезные функциональные нарушения, потребовавшие назначения терапии и/или госпитализации длительностью менее 24 часов, временной и полной отмены препарата. Тяжелыми, жизнеугрожающими считались НЯ, связанные с риском летального исхода, вызвавшие инвалидизацию, госпитализацию продолжительностью более 24 часов, полную отмену препарата. Инфузионные реакции определялись как НЯ, возникающие в течение 24 часов после введения РТМ [27]. Каждое НЯ рассчитывалось как событие на 100 пациенто-лет терапии РТМ.

Определение числа В-лимфоцитов проводилось через 2–3 дня после введения РТМ, затем через 6, 12 месяцев и далее 1 раз в 6–12 месяцев до проведения очередного курса лечения РТМ. Количество $CD19^+$ В-клеток в периферической крови определялось методом проточной цитометрии на анализаторе Navios (Beckman Coulter, США). Уровень иммуноглобулина G (IgG) оценивался у 78 пациентов в следующих точках: исходно (точка 0); через 12–18 месяцев (точка 1); через 24–60 месяцев (точка 2); через 66–84 месяца (точка 3) после начала терапии РТМ. Уровень IgG определялся с помощью нефелометрического метода с использованием коммерческого набора реагентов (Siemens, Германия); нормальные значения – в пределах 7–16 г/л.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 10 от 03.06.2021). Все участники исследования подписали информированное согласие. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для анализа статистической значимости различий показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена.

Результаты

Всего за период наблюдения было зарегистрировано 85 (56%) НЯ, их общая частота составила 10/100 ПЛ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 8–12). Наибольшая частота всех НЯ наблюдалась в первые 6 месяцев после первого курса лечения РТМ, однако по степени тяжести это были в основном легкие и умеренные НЯ (71%). Всего после первого курса терапии наблюдалось 32 (21%) НЯ, после второго курса – 16 (11%) НЯ. Серьезные НЯ (СНЯ) были зафиксированы в 27 (18%) случаях. Спектр НЯ представлен в таблице 2.

Таблица 2. *Спектр нежелательных явлений, n (%)*

Нежелательные явления	Общее количество НЯ (*n*=85)	Серьезные НЯ (*n*=27)
Инфузионные	12 (14)	5 (18,5)
Инфекционные	60 (72)	13 (48)
Сердечно-сосудистые:	4 (5)	4 (15)
– острый коронарный синдром	1 (1)	1 (1)
– тромбоз вен нижних конечностей	1 (1)	1 (1)
– острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1)	1 (1)
– тромбоэмболия легочной артерии	1 (1)	1 (1)
Кожные:	1 (1)	–
– сыпь	1 (1)	–
Желудочно-кишечные:	1 (1)	–
– диарея	1 (1)	–
Лабораторные изменения:	2 (1)	–
– тромбоцитопения	1 (1)	–
– лейкопения и нейтропения	1 (1)	–
Другие:	5 (6)	5 (18,5)
– острый панкреатит	1 (1)	1 (1)
– гиперчувствительный пневмонит	1 (1)	1 (1)
– пародонтит	2 (2)	2 (7,4)
– лимфома гортани	1 (1)	1 (1)

Примечание: *НЯ – нежелательные явления*

Инфузионные реакции возникли у 8% больных (у 12 из 151 пациента) (1,4/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,8–2,4). В основном они наблюдались при первом введении РТМ и были представлены бронхоспазмом, головной болью, повышением артериального давления, крапивницей и отеком Квинке (в 2 случаях). Частота серьезных инфузионных реакций составила 3% (n = 5) – 0,6/100 ПЛ (95% ДИ: 0,2–1,5). Отмена препарата из-за инфузионных реакций потребовалась только у двух пациентов, в остальных случаях они были купированы дополнительным введением антигистаминных препаратов или ГК с последующим продолжением терапии РТМ.

Наиболее частыми НЯ были инфекции – они наблюдались в 40% случаев (у 60 из 151 пациента). Общая частота всех инфекций составила 7,1/100 ПЛ (95% ДИ: 5,5–9), серьезные инфекции наблюдались в 13 случаях (1,5/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,9–2,6). Среди инфекционных осложнений отмечались инфекции верхних и нижних дыхательных путей (острая респираторная вирусная инфекция, гайморит, бронхит, пневмония), отит, инфекции кожи и мягких тканей (фурункул и флегмона стопы), мочевая и герпетическая инфекция. Серьезных оппортунистических инфекций не было.

НЯ, связанные с сердечно-сосудистой системой, наблюдались у 4 (2,6%) пациентов (0,4/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,1–1,2). В единичных случаях были зафиксированы другие НЯ: транзиторная неспецифическая кожная сыпь; желудочно-кишечные нарушения (тошнота, диарея); лабораторные изменения. Сыпь на голенях возникла у пациентки 69 лет через 2 недели после введения РТМ в дозе 1000 мг. При осмотре отмечалась точечная эритематозная сыпь, местами сливающаяся в эритематозные очаги. На фоне местного применения ГК в течение недели сыпь полностью купировалась. Другие НЯ, в том числе 3 серьезных (см. ниже), отмечены у 5 (3%) больных (0,6/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,3–1,4), среди них – пародонтит у двух пациентов.

Общее число СНЯ составило 27 (18%) – 3,2/100 ПЛ (95% ДИ: 2,2–4,6). Инфузионные СНЯ были выявлены у 5 (3%) пациентов – 0,6/100 ПЛ (95% ДИ: 0,2–1,5), инфекционные – у 13 (9%) – 1,5/100 ПЛ (95% ДИ: 0,9–2,6), другие – у 9 (6%) – 1,1/100 ПЛ (95% ДИ: 0,5–2). Они были представлены острым коронарным синдромом (n=1), гиперчувствительным пневмонитом (n=1), острым панкреатитом (n=1), пародонтитом (n=2), лимфомой гортани (n=1), тромбозом вен нижних конечностей (n=1), острым нарушением мозгового кровообращения (n=1), тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА; n=1).

У всех пациентов после введения РТМ отмечалась деплеция В-лимфоцитов, которая сохранялась длительное время. При изучении изменения уровня IgG у 78 пациентов на фоне терапии РТМ было отмечено его статистически значимое снижение, однако средние уровни оставались в рамках нормальных значений. Содержание IgG меньше нижней границы нормы исходно отмечалось у 9 (6%) пациентов, в точке 1 – у 12 (15%), в точке 2 – у 12 (15%), в точке 3 – у 5 (6%). Сравнение концентрации IgG в точках 2 и 3 не выявило статистически значимых различий. В точке 0 (n=78) уровень IgG в среднем составил 12,3±4,2 г/л; в точке 1 (n=78) – 10,6±3,4 г/л (при суммарной дозе РТМ 1,8±0,5 г); в точке 2 (n=76) – 9,6±2,8 г/л (при суммарной дозе РТМ 3,9±1,3 г); в точке 3 (n=27) – 9,6 ± 2,6 г/л (при суммарной дозе РТМ 4,8±2,1 г). Изменения содержания IgG между точками 0–1, 0–2 и 0–3 были статистически значимыми (p<0,01).

Между исходным уровнем IgG и дозой преднизолона была выявлена умеренная отрицательная статистически значимая корреляция (r=–0,45; p=0,001). Выявлены статистически значимые корреляции между приемом циклофосфамида (ЦФ) и частотой НЯ (r=0,567; p=0,001); приемом ИС и частотой инфекций (r=0,69; p=0,005); между уровнем IgG и приемом ЦФ в анамнезе (r=–0,255; p=0,001). Корреляции между снижением уровня IgG и суммарной дозой РТМ обнаружено не было.

Зафиксировано 17 (11%) летальных исходов (2/100 ПЛ; 95% ДИ: 1,3–3,2). В большинстве случаев больные умерли от прогрессирования недостаточности функций жизненно важных органов, возникшей до начала лечения РТМ. Причинами смерти были: ИПЛ (n=4); сердечная недостаточность на фоне склеродермической кардиопатии (n=2); хроническая почечная недостаточность (n=4); дыхательная недостаточность на фоне ЛАГ в сочетании с легочным фиброзом (n=2); острая пневмония (n=3); сепсис после хирургического вмешательства (n=1); ТЭЛА (n=1). Пациенты, умершие от прогрессирования хронической почечной недостаточности, в анамнезе перенесли склеродермический почечный криз. Лечение РТМ у них было инициировано в связи с ИПЛ, в это время у всех уже были признаки хронической болезни почек 4–5-й стадии, и лечение РТМ не предотвратило прогрессирования почечной недостаточности. Развитие сепсиса после хирургического вмешательства (экстракция зуба) отмечалось у пациентки 65 лет с торпидным течением заболевания, получившей в анамнезе 48 г ЦФ и 7 г РТМ, при этом между последним введением РТМ и развитием сепсиса прошло 6 месяцев.

3 (2%) пациентам терапия РТМ была прервана из-за НЯ (инфузионные реакции и развитие гиперчувствительного пневмонита в 1 случае). За время наблюдения не было выявлено повышения концентрации печеночных ферментов и статистически значимого изменения уровня гематокрита после введения РТМ. Не было случаев развития туберкулеза или реактивации гепатита В.

Обсуждение

Профиль безопасности является важнейшим параметром при назначении РТМ пациентам с ССД. Деплеция В-лимфоцитов изменяет функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что может привести к появлению НЯ, связанных с терапией [28]. Накопившиеся данные по безопасности РТМ при ССД были представлены в ряде обзоров и метаанализов [29, 30]. В совокупности они свидетельствуют о том, что общая частота НЯ и СНЯ составляет 30–46% и 10–20% соответственно.

В одном из самых крупных проспективных оригинальных исследований по лечению РТМ, основанном на Европейской базе данных пациентов с ССД и включившем 254 больных с длительностью наблюдения 2 года, у 175 (70%) из них не было зарегистрировано НЯ, у 43 (17%) были выявлены легкие НЯ, у 36 (14%) – СНЯ, что привело к прекращению лечения в 24 (9%) случаях [11]. За время наблюдения авторами было зарегистрировано 6 (2%) летальных исходов, связанных с сепсисом, развившимся на фоне пролежней (n=1), прогрессированием сердечной недостаточности (n=1), дыхательной недостаточностью на фоне рака легкого (n=2); в 2 случаях отмечалась внезапная смерть. Всего за время наблюдения было зарегистрировано 5 случаев рака. Связи между возникновением

инфекций и предшествующим или сопутствующим лечением ИС или гипогаммаглобулинемией выявлено не было.

В нашем проспективном исследовании, проведенном на большой группе больных ССД в течение длительного периода наблюдения (в среднем более 5 лет), общая частота НЯ была существенно выше – 56%, при этом частота СНЯ была сопоставима – 18%. Важно подчеркнуть, что лечение было прекращено всего в 2% случаев. В одном из последних метаанализов, где рассматривался профиль безопасности РТМ при ССД, частота СНЯ, связанных с РТМ, варьировала от 6 до 23%, что авторы считают приемлемым результатом в клинической практике для ревматологов и онкологов [18]. В нашей работе у 151 пациента зарегистрировано 17 (11%) летальных исходов, что сопоставимо с данными других авторов. Так, в исследовании D. Daoussis и соавт. [9] за 7 лет наблюдения погибли 5 из 51 пациента (10%), ни в одном из этих случаев смерть не могла быть достоверно связана с РТМ. Ее причинами были прогрессирование ИПЛ (n=3), внезапная смерть во время сна (n=1) и рак легких, диагностированный примерно через 1 год после начала лечения РТМ (n=1).

Спектр НЯ, связанных с терапией РТМ, хорошо известен. В работе S. Jordan и соавт. [8] инфекционные осложнения были отмечены у 11 из 53 (21%); поражение сердца, почек и аритмия – у 1; общая слабость – у 14 из 56 (25%); тошнота – у 2 из 48 (4%); озноб – у 3 из 48 (6%) пациентов. Сывороточная болезнь/реакция гиперчувствительности наблюдалась у 2 из 54 (4%) больных. Летальных исходов, СНЯ и развития острого почечного криза зафиксировано не было. В работе D. Daoussis и соавт. [9] были зарегистрированы две легкие инфузионные реакции (4%) и 5 инфекционных осложнений (3 пневмонии, мочевая инфекция и случай реактивации гепатита В).

Спектр и частота НЯ в нашей работе были близки к описанным в литературе (табл. 2). Так, частота инфузионных реакций (8%) сопоставима с данными процитированных выше авторов (4–10%). Инфузионные реакции в большинстве случаев были легкими, возникали только при первом введении препарата, полностью купировались и потребовали отмены терапии всего в 2 случаях. Известно, что частота инфузионных реакций выше при первой инфузии РТМ, и риск их развития снижается при последующих введениях, что также наблюдалось в нашем исследовании [31]. Полагают, что инфузионные реакции чаще наблюдаются у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания [32].

Помимо инфузионных реакций, в большинстве исследований наиболее часто возникающими НЯ, связанными с РТМ, были инфекционные осложнения, для купирования которых, в зависимости от их тяжести, могут потребоваться проведение антибиотикотерапии и госпитализация [9, 24, 33, 34]. Суммарная частота инфекционных НЯ в этих работах составила 13,9% (95% ДИ: 7,8–20; p=0,91). Из них наиболее часто встречались инфекции дыхательных путей (75% от всех инфекционных НЯ), кроме того, встречались инфекция мочевыводящих путей, реактивация опоясывающего герпеса и вируса гепатита В [24].

Самыми частыми НЯ, по нашим данным, также были инфекционные осложнения, которые развились в 40% случаев и составили 72% от всех возникших НЯ. В основном они наблюдались в первые 6 месяцев от начала терапии и по тяжести течения были легкими или умеренными. В исследовании D. Daossis и соавт. [9] было отмечено всего 8% инфекционных НЯ, составивших 50% от всех НЯ. В работах S. Jordan и соавт. [8] и G. Lepri и соавт. [35] было выявлено 17% (85% от всех НЯ) и 26% (75% от всех НЯ) инфекционных НЯ соответственно. У M. Thiebaut и соавт. [10] среди 13 пациентов, получивших РТМ, было 13 случаев инфекционных НЯ, что составило 81% от всех НЯ. По сравнению с другими работами, частота инфекционных НЯ в нашем исследовании была примерно в 2 раза выше (40%). Вероятнее всего, это связано с большей длительностью и проспективным характером исследования, предполагающим более тщательное наблюдение за развитием НЯ. Также это может объясняться размером когорты, включившей 151 пациента, тяжелой органной патологией большинства из них (включая ИПЛ) и высоким процентом больных, получавших ИС (48%). Следует отметить, что одним из СНЯ при лечении РТМ может быть нейтропения с поздним началом, которая является фактором развития тяжелых инфекций. Однако в нашем исследовании у пациентов с ССД практически не наблюдалось развития нейтропении, в отличие от других аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как АНЦА-ассоциированные васкулиты и системная красная волчанка [36].

Еще одним важным фактором, связанным с развитием инфекционных осложнений, может быть снижение уровня IgG. В нашем исследовании статистически значимое снижение уровня IgG было отмечено у больных ССД в течение первых 5 лет терапии РТМ, однако в дальнейшем его концентрация стабилизировалась и оставалась в пределах нормы. Снижение содержания IgG в первый год после начала терапии РТМ сопровождалось увеличением частоты инфекционных НЯ, однако статистически значимой корреляции между применением РТМ и снижением уровня IgG не выявлено. При увеличении кумулятивной дозы РТМ увеличения числа инфекционных НЯ не наблюдалось. Работ, в которых оценивалась динамика IgG при ССД на фоне терапии РТМ, очень мало. Например, в исследовании M. Thiebaut и соавт. [10], где приведен анализ НЯ у 13 пациентов, получавших РТМ и наблюдавшихся до 24 месяцев, было также отмечено снижение уровня IgG, что соответствует нашим результатам.

Помимо анти-В-клеточной терапии, другие ИС также могут вызывать гипогаммаглобулинемию и ассоциированный с ней повышенный риск инфекций. В работе J.R. Curtis и соавт. [37] у пациентов с ревматоидным артритом была выявлена статистически значимая связь приема преднизолона в дозе >7,5 мг/сут. с увеличением частоты инфекций по сравнению с РТМ и другими генно-инженерными биологическими препаратами. В исследовании D.M. Roberts и соавт. [38] оценивался уровень IgG в динамике у 243 пациентов с другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) (системная красная волчанка, васкулиты, ревматоидный артрит), получавших РТМ и наблюдавшихся не менее 42 месяцев. В среднем они получили по 6 г ЦФ до включения в исследование и суммарно 6 г РТМ в течение периода наблюдения. У 26% пациентов гипогаммаглобулинемия была выявлена исходно, у 56% – на фоне терапии: у 30% – до 5–6,9 г/л, у 22% – до 3–4,9 г/л, у 4% – до <3 г/л. Была выявлена корреляция между предшествующим применением ЦФ и снижением концентрации IgG. При этом кумулятивная доза РТМ не влияла на снижение уровня IgG ниже нормы. Применение РТМ было связано с повышением риска гипогаммаглобулинемии, но при дальнейшем наблюдении отмечались случаи восстановления уровня IgG.

Кроме частых инфекционных и инфузионных, нами были зарегистрированы и другие НЯ, встречавшиеся в единичных случаях: сердечно-сосудистые нарушения (острый коронарный синдром, тромбоз вен нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА), кожные высыпания, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, лабораторные изменения (тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения). В литературе очень мало сообщений о развитии острого коронарного синдрома у пациентов, получавших РТМ при аутоиммунных заболеваниях. Есть единичные описания случаев, например K. Sharif и соавт. [39] наблюдали пациента 58 лет с диагнозом перекрестного синдрома (ревматоидный артрит и ССД), у которого развился инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST при проведении пятого курса лечения РТМ. Механизм ишемии миокарда после введения РТМ остается малопонятным. Несмотря на то, что инфаркт миокарда является редким осложнением после инфузии РТМ, во время первого введения нельзя исключать возникновение данного НЯ, и поэтому рекомендуется всех пациентов с клиническими симптомами ишемической болезни сердца предварительно обследовать для исключения сердечно-сосудистой патологии перед началом терапии РТМ.

Различия переносимости РТМ в сравнении со стандартной терапией представляют особый интерес. Важные данные приведены в метаанализе N.S. Xing и соавт. [30], показавших, что в целом частота инфекций и лабораторных отклонений на фоне лечения РТМ была ниже, чем при использовании стандартной терапии, а частота летальных исходов и инфузионных реакций в обеих группах была сопоставима. Интересные данные получены в рамках открытого контролируемого РКИ, в котором оценивалась эффективность и переносимость РТМ в сравнении с ЦФ (в обеих группах было по 30 пациентов) в течение 6 месяцев [24]. В группе РТМ у 3 (10%) пациентов развились легкие инфузионные реакции, в 2 (6,6%) случаях – инфекции верхних дыхательных путей и по 1 случаю пневмонии и мочевой инфекции. У 1 пациента развилась тяжелая ЛАГ с летальным исходом через 5 месяцев после завершения исследования. В группе ЦФ отмечено 4 (13%) случая пневмонии и по 2 случая инфекции верхних дыхательных путей и мочевой инфекции. В единичных случаях было отмечено развитие склеродермического почечного криза, аденокарциномы молочной железы и гангрены. СНЯ, в том числе требующие госпитализации, наблюдались только в группе ЦФ. Общее количество пациентов с НЯ было ниже в группе РТМ (9 из 30 (30%)) в сравнении с группой ЦФ (21 из 30 (70%); p=0,02) [24]. В нашей предыдущей работе [40], где сравнивалась эффективность и безопасность РТМ и ЦФ за 12 месяцев, было показано, что в группе РТМ (n=71) переносимость терапии оказалась лучше, чем в группе ЦФ (n=36). Так, НЯ в группе РТМ были зафиксированы у значительно меньшей части пациентов (n=11 (14%)) чем в группе ЦФ (n=19 (53%); p=0,0001).

Важно отметить, что ИС широкого спектра действия (ЦФ, микофенолата мофетил) могут привести к снижению количества как В-, так и Т-лимфоцитов, и увеличить риск серьезных инфекций. С другой стороны, РТМ избирательно снижает количество В-лимфоцитов до стадии плазмобластов и не изменяет количество Т-лимфоцитов или В-клеток памяти [41]. Таким образом, частота инфекционных НЯ на фоне терапии РТМ может быть меньше, чем при использовании ИС широкого спектра действия, что подтвердилось в клинических испытаниях [9, 24].

РТМ длительное время применяется при различных ИВРЗ (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, АНЦА-ассоциированные васкулиты, дермато- и полимиозит), показав хороший профиль безопасности, сопоставимый с данными, полученными при лечении ССД [21–23, 28, 42–46].

Заключение

В нашем исследовании общий профиль безопасности РТМ при ССД оценен как благоприятный. Он оказался сходным с профилем НЯ при назначении РТМ пациентам с другими ИВРЗ. При увеличении кумулятивной дозы РТМ увеличения частоты НЯ не наблюдалось. Летальность была сравнима с таковой при других тяжелых аутоиммунных заболеваниях в наблюдательных исследованиях. Снижение уровня IgG, отмеченное в начале терапии РТМ, не выходило за пределы нормальных значений и было временным; в отдаленном периоде уровень IgG восстанавливался до исходного. Мониторинг концентрации IgG полезен для раннего выявления риска развития инфекционных осложнений у пациентов с ССД, получающих РТМ. РТМ можно рассматривать как относительно безопасный препарат в комплексной терапии ССД, когда стандартная терапия неэффективна или невозможна. Целесообразны рандомизированные контролируемые клинические испытания для дальнейшего подтверждения безопасности РТМ у пациентов с ССД.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания №1021051402790-6).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи.

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. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017; 390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
2. Stern EP, Denton CP. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):367-382. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.002
3. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(3):310-321. doi: 10.1111/cei.13238
4. Thoreau B, Chaigne B, Mouthon L. Role of B-cell in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2022;13:933468. doi: 10.3389/fimmu.2022.933468
5. Ананьева ЛП. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):520-531. [Ananieva LP. Current therapy of interstitial pneumonia associated

with systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):520-531 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-520-531
6. Yoshizaki A. B lymphocytes in systemic sclerosis: abnormalities and therapeutic targets. *J Dermatol*. 2016;43(1):39-45. doi: 10.1111/1346-8138.13184
7. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefèvre G, Labalette M, Forestier A, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne*. 2017;38(2):113-124. doi: 10.1016/j.revmed.2016.02.016
8. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al.; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
9. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
10. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Hachulla E, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):582-587. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
11. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al.; for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):979-987. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816
12. Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, и др. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):57-63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, et al. Anti-topoisomerase 1 antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):57-63. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63
13. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):265-273. [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoitova MN, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: One-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265-273 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
14. Ананьева ЛП, Денисова ОВ, Конева ОА, Старовойтова МН, Юткина НН, Волков АВ, и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):514-523. [Ananieva LP, Desinova OV, Koneva OA, Starovoitova MN, Yutkina NN, Volkov AV, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):514-523 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1542
15. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
16. Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. New era in systemic sclerosis treatment: Recently approved therapeutics. *J Clin Med*. 2022;11(15):4631. doi: 10.3390/jcm11154631
17. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
18. Tang R, Yu J, Shi Y, Zou P, Zeng Z, Tang B, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
19. de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
20. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550
21. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990
22. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ, Васильев ВИ, Антелава ОА, Александрова ЕН, и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, Vasiliev VI, Antelava OA, Aleksandrova EN, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
23. 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
24. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: Open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:2106-2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213
25. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
26. Woodworth T, Furst DE, Alten R, Bingham CO 3rd, Yocum D, Sloan V, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: The Rheumatology Common Toxicity Criteria v. 2.0. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1401-1414.
27. Stach CM, Sloan VS, Woodworth T, Kilgallen B, Furstet DE. Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC): An update reflecting real-world use. *Drug Saf*. 2019;42(12):1499-1506. doi: 10.1007/s40264-019-00864-9
28. Vital EM, Dass S, Buch MH, Rawstron AC, Emeryet P. An extra dose of rituximab improves clinical response in rheumatoid arthritis patients with initial incomplete B cell depletion: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1195-1201. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204544
29. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafrani Z, Abdollahi N. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSc): Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):3897-3918. doi: 10.1007/s10067-021-05698-4

30. Xing NS, Fan GZ, Yan F, Liu YP, Zhang R. Safety and efficacy of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107524. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107524
31. Vogel WH. Infusion reactions: Diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(2):E10-E21. doi: 10.1188/10.CJON.E10-E21
32. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(11):1072-1078. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
33. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: Results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-280. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
34. Sari A, Guven D, Armagan B, Erden A, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Rituximab experience in patients with long-standing systemic sclerosis associated interstitial lung disease: A series of 14 patients. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(8):411-415. doi: 10.1097/RHU.0000000000000584
35. 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;100(5 Suppl 34):181-185.
36. Zonozi R, Wallace ZS, Laliberte K, Huizenga NR, Rosenthal JM, Rhee EP, et al. Incidence, clinical features, and outcomes of late-onset neutropenia from rituximab for autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):347-354. doi: 10.1002/art.41501
37. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among U.S. Veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):990-997. doi: 10.1002/acr.22281
38. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2015;57:60-65. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.009
39. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Asher E, Abu-Much A, Horowitz Y, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):356-362. doi: 10.1111/jcpt.12522
40. Koneva O, Ananyeva L, Garzanova L, Desinova O, Ovsyannikova O, Starovoytova M. Rituximab and cyclophosphamide comparison for efficacy and safety in the patients with systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:169. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6816
41. St Clair EW. Good and bad memories following rituximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):1-5. doi: 10.1002/art.25039
42. Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидрого артрита. М.:ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL (ed.). Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS;2013 (In Russ.)].
43. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
44. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143-1149. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
45. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
46. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-324. doi: 10.1002/art.37754

Гарзанова Л.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5012-0540*
Ананьева Л.П. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3248-6426*
Конева О.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3650-7658*
Десинова О.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0283-9681*
Старовойтова М.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1004-9647*
Овсянникова О.Б. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2667-4284*
Шаяхметова Р.У. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4688-9637*
Глухова С.И. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4285-0869*

Клинические особенности АЦЦП-негативного и АЦЦП-позитивного вариантов ревматоидного артрита

Д.А. Дибров[1], А.С. Авдеева[1], В.В. Рыбакова[1], Н.В. Демидова[1], Е.Л. Насонов[1,2]

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

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

Контакты: Дибров Данил Алексеевич, **dibrovd995@gmail.com**
Contacts: Danil Dibrov, **dibrovd995@gmail.com**

Поступила 26.10.2022
Принята 21.02.2022

Цель исследования – изучить особенности клинической картины заболевания у пациентов с негативным и позитивным по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) вариантами ревматоидного артрита (РА).
Материалы и методы. В исследование были включены больные с достоверным 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. Выделены две группы пациентов: АЦЦП-позитивная (АЦЦП(+)) и АЦЦП-негативная (АЦЦП(–)), которые были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и проводимой терапии. Оценивались характер дебюта и течения заболевания, активность РА (по индексам DAS28 (Disease Activity Score), SDAI (Simplified Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Score)).
Результаты. Включены 79 пациентов с АЦЦП(+) и 79 пациентов с АЦЦП(–) РА. Медиана возраста АЦЦП(–) больных составила 52 [39; 62] года, АЦЦП(+) больных – 54 [42; 62] года; длительность заболевания – 59 [23; 122] и 48 [17; 84] месяцев соответственно.
У АЦЦП(+) пациентов определялись более высокая активность заболевания по индексам DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка), DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов), SDAI, CDAI, более высокие значения СРБ и СОЭ, большее число болезненных и припухших суставов (p<0,05).
У АЦЦП(+) пациентов чаще встречались воспалительные изменения проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных и плечевых суставов.
Системные проявления РА на момент осмотра и в анамнезе статистически значимо чаще встречались у АЦЦП(+), чем у АЦЦП(–) больных – 32,9% и 17,7% соответственно. Из системных проявлений у АЦЦП(+) пациентов чаще отмечались ревматоидные узелки, при АЦЦП(–) РА выявлена тенденция к большей частоте нейропатии, склерита и эписклерита.
Выводы. У пациентов с АЦЦП(–) субтипом РА менее выражены клинические признаки поражения суставов и признаки системного воспаления по сравнению с АЦЦП(+) пациентов. Однако смешанная картина манифестации, менее «яркое» течение заболевания, отсутствие характерных иммунологических биомаркеров обуславливают необходимость длительного и тщательного наблюдения данной группы. При этом субъективное восприятие тяжести болезни и нарушение функции из-за анкилозирования суставов у АЦЦП(+) и АЦЦП(–) больных существенно не различались.
Ключевые слова: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный артрит, АЦЦП-негативный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит, клинические особенности
Для цитирования: Дибров ДА, Авдеева АС, Рыбакова ВВ, Демидова НВ, Насонов ЕЛ. Клинические особенности АЦЦП-негативного и АЦЦП-позитивного вариантов ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):207–213.

CLINICAL FEATURES OF ACPA-NEGATIVE AND ACPA-POSITIVE VARIANTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Danil A. Dibrov[1], Anastasia S. Avdeeva[1], Valeriia V. Rybakova[1], Natalia V. Demidova[1], Evgeny L. Nasonov[1,2]

The aim of the study was to study the features of the clinical picture of the disease in patients with ACPA-negative and ACPA-positive variants of rheumatoid arthritis.
Materials and methods. The study included patients with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) according to the criteria of ACR/EULAR 2010. Depending on the values of the ACPA, two groups of patients were recruited: ACPA-positive and ACPA-negative, comparable in gender, age, duration of the disease and therapy. The nature of the onset and course of the disease, the activity of RA were evaluated (according to the DAS28, SDAI, CDAI indices).
Results and discussion. The study included 79 patients with ACPA-negative variant of RA and 79 with ACPA-positive. Age of patients (Me [IR], in years) with the ACPA(–) variant was 52 [39; 62], with the ACPA(+) – 54 [42; 62], the duration of the disease (in months) is 59 [23; 122] and 48 [17; 84] respectively.
In ACPA(+) patients, higher disease activity was determined by the indices DAS28-CRP, DAS28-ESR, SDAI, CDAI, values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, a greater number of painful and swollen joints (p<0.05). According to the localization of the involved joints, arthritis of the proximal interphalangeal, metacarpal, wrist and shoulder joints was more often determined in ACPA(+) patients.
Systemic manifestations of RA at the time of examination and in the anamnesis were statistically significantly more common in ACPA(+) (32.9%) than in ACPA(–) (17.7%). Of the systemic manifestations, rheumatoid nodules were more common in ACPA(+) patients, a tendency to a higher frequency of neuropathy, scleritis and episcleritis was revealed in ACPA(–) patients.
Conclusion. In patients with ACPA(–) subtype, clinical signs of joint damage and the inflammatory component are less pronounced compared to ACPA(+). However, the mixed picture of manifestation, the less “bright” course of the disease, the absence of characteristic immunological biomarkers necessitate long-term and careful monitoring of this group of patients. At the same time, the subjective severity of the disease and dysfunction due to ankylosing joints do not differ from the ACPA(+) variant of RA.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid arthritis, ACPA-negative rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis, clinical features
For citation: Dibrov DA, Avdeeva AS, Rybakova VV, Demidova NV, Nasonov EL. Clinical features of ACPA-negative and ACPA-positive variants of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):207–213 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-207-213

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В зависимости от наличия лабораторных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), – выделяют серопозитивный и серонегативный варианты РА. Иммунологические субтипы различаются по факторам риска, иммунопатогенезу и характеру течения заболевания.

В настоящее время накоплено мало данных по сравнительной клинической характеристике АЦЦП(+) и АЦЦП(–) вариантов РА. Отмечено, что на доклинической стадии АЦЦП(+) больные чаще предъявляют жалобы на боль в суставах нижних конечностей [2]. Для АЦЦП(–) варианта характерны большее число болезненных суставов, меньшая продолжительность артралгий до развития артрита и поздний возраст манифестации заболевания [2–6].

Данные, касающиеся сопоставления активности заболевания, весьма противоречивы. На ранних стадиях РА большинством авторов [7–13] не выявлено статистически значимых различий активности при наличии и отсутствии АЦЦП. В некоторых исследованиях было установлено, что АЦЦП(+) субтип ассоциирован с более высокой активностью по DAS28 (Disease Activity Score 28) в дебюте заболевания и при длительном наблюдении [14–17]. В ряде работ [18–21], напротив, была выявлена более высокая воспалительная активность при АЦЦП(–) варианте заболевания, что может быть связано с возможностью установления достоверного диагноза при наличии уже развернутой клинической картины.

Цель исследования – дать сравнительную клиническую характеристику пациентов с АЦЦП(–) и АЦЦП(+) вариантами ревматоидного артрита.

Материалы и методы

Набор больных проводился на базе консультативно-диагностического центра и стационара ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В исследование были включены 158 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Пациенты с синдромом Шегрена и псориазом в исследование не включались. В этой группе было 132 (83,5%) женщины и 26 (16,5%) мужчин. Медиана возраста пациентов составила 53 [40; 62] года, продолжительности заболевания – 48 [22; 96] месяцев. В зависимости от значений АЦЦП пациенты были разделены на две группы. В первую вошли АЦЦП(+) больные, во вторую – АЦЦП(–) больные; при наборе учитывалась сопоставимость по полу, возрасту, длительности заболевания и проводимой терапии. В группу АЦЦП(+) вошли пациенты со значениями АЦЦП >2 норм; в группе АЦЦП(–) уровень АЦЦП был ниже верхней границы нормы. Оценивались характер дебюта и течения заболевания; для оценки активности РА использовались индексы DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index). Ретроспективная характеристика начала и особенностей течения заболевания проводилась на основании данных анамнеза и медицинской документации.

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ⩽30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ⩽5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы – 17,0 Ед/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield, Великобритания; верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл; Orgentec, Германия; верхняя граница нормы – 20,0 Ед/мл).

Объем дополнительного обследования в каждом конкретном случае определялся лечащим врачом с учетом клинической ситуации. Рентгенологическая стадия определялась врачом-рентгенологом при оценке рентгенограмм кистей и стоп. Поражение шейного отдела позвоночника подтверждалось данными магнитно-резонансной томографии. Для диагностики нейропатии использовали стимуляционную электронейромиографию. Интерстициальное заболевание легких диагностировалось по данным компьютерной томографии высокого разрешения. Наличие перикардита, плеврита, увеличения печени и селезенки подтверждалось по результатам ультразвукового исследования. Диагноз склерита и эписклерита устанавливался врачом-офтальмологом.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке данных количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения (d), медианы, 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы: χ^2-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, использовался U-тест Манна – Уитни.

Результаты

Наблюдались 79 пациентов с АЦЦП(–) и 79 – с АЦЦП(+) вариантом РА. Медиана возраста АЦЦП(–) больных составила 52 [39; 62] года, АЦЦП(+) – 54 [42; 62] года; длительности заболевания – 59 [23; 122] и 48 [17; 84] месяцев соответственно. Статистически значимых различий по возрасту и длительности заболевания между группами не было. На момент включения в исследование 10 (12,7%) АЦЦП(–) и 11 (13,9%) АЦЦП(+) пациентов медикаментозную терапию не получали; 56 (70,9%) АЦЦП(–) и 53 (67,1%) АЦЦП(+) больных получали базисные противовоспалительные препараты; 13 (16,5%) АЦЦП(–) и 15 (19%) АЦЦП(+) пациентов получали генно-инженерные биологические препараты – статистически значимых различий по характеру терапии не обнаружено (p=0,872). 12 (15,2%) АЦЦП(–) и 70 (88,6%) АЦЦП(+) больных были позитивны по РФ. У 6 (7,6%) АЦЦП(+) и у 4 (5,1%) АЦЦП(–) больных имелись родственники первой линии, страдающие РА.

Клиническая картина начала заболевания для серологических субтипов имела статистически значимые различия (p<0,001; рис. 1). У 48,6% АЦЦП(+) пациентов первым проявлением заболевания был артрит мелких суставов, у 45,8% – артралгии, в остальных случаях – артрит крупных суставов (4,2%), системные и конституциональные проявления (1,4%). Начало заболевания у АЦЦП(–) пациентов чаще всего проявлялось артритом мелких суставов (36,8%), несколько реже – воспалением крупных суставов (32,9%) и артралгиями (25%), в отдельных случаях – системными и конституциональными проявлениями (5,3%).

На момент включения в исследование у АЦЦП(+) пациентов чаще, чем у АЦЦП(–) пациентов, отмечалась утренняя скованность в суставах (в 89,5% и 78,2% случаев соответственно); она также имела большую длительность (медиана – 60 [30; 180] и 43 [12; 120] мин соответственно). По частоте выявления положительного симптома сжатия кистей статистически значимых различий между группами не выявлено (76,4% и 69,6% соответственно; p=0,35).

У АЦЦП(+) пациентов определялась более высокая активность заболевания по индексам DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, более высокие значения СРБ и СОЭ, большее число болезненных и припухших суставов (табл. 1). Интенсивность боли и общая оценка активности заболевания врачом и пациентом по визуальной аналоговой шкале существенно не различались.

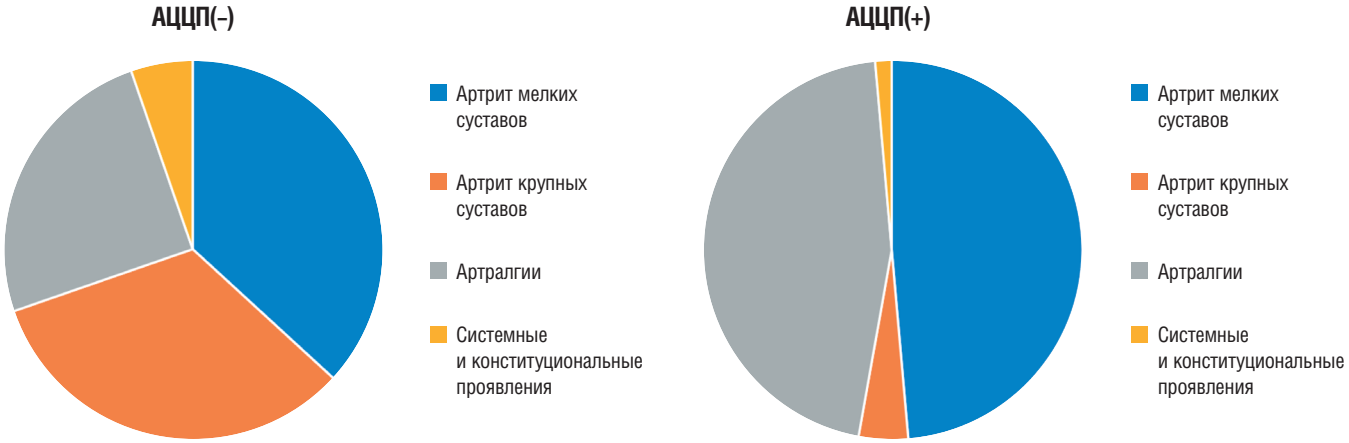


Рис. 1. *Клиническая картина начала заболевания у* АЦЦП(–) *и* АЦЦП(+) *пациентов: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду*

Таблица 1. *Сравнительная оценка показателей активности заболевания в зависимости от позитивности по АЦЦП*

Показатели	АЦЦП(-) (n=79)	АЦЦП(+) (n=79)	p
DAS28-СРБ, M±σ	4,51±0,14	5,15±0,13	0,002*
DAS28-СОЭ, M±σ	4,82±0,15	5,36±0,15	0,011*
SDAI, Me [25-й; 75-й процентили]	24,2 [16,04; 32,61]	26,67 [20,52; 38,6]	0,02*
CDAI, M±σ	23,08±1,23	26,84±1,28	0,035*
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентили]	6,3 [1,1; 24,9]	18 [4,2; 39,5]	0,007*
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й процентили]	18 [11; 30]	30 [16; 60]	0,003*
ЧБС28, Me [25-й; 75-й процентили]	7 [4; 12]	9 [5; 13]	0,044*
ЧПС28, Me [25-й; 75-й процентили]	4 [2; 7]	7 [3; 10]	0,001*
Интенсивность боли по ВАШ (мм), Me [25-й; 75-й процентили]	60 [48; 70]	53 [40; 70]	0,189
Общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (мм), Me [25-й; 75-й процентили]	60 [50; 70]	50 [40; 70]	0,89
Общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ (мм), Me [25-й; 75-й процентили]	50 [30; 60]	50 [40; 65]	0,218
РФ+, n (%)	12 (15,2)	70 (88,6)	<0,001*

Примечание: *АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Acitvity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ЧБС28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС28 – число припухших суставов из 28; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; РФ – ревматоидный фактор*

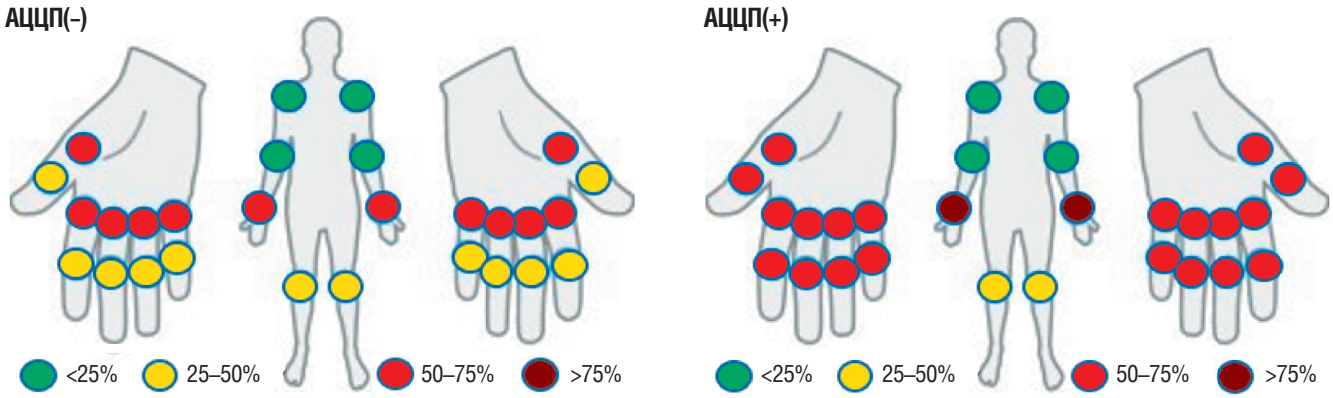


Рис. 2. *Локализация припухших суставов (из 28)*

Таблица 2. *Оценка поражения суставов, n (%)*

Локализация пораженных суставов		Болезненные суставы			Припухшие суставы		
		АЦЦП(–) (*n*=79)	**АЦЦП(+) (*n*=79)**	***p***	**АЦЦП(–) (*n*=79)**	**АЦЦП(+) (*n*=79)**	***p***
Проксимальные межфаланговые		43 (54,4)	54 (68,1)	0,087	36 (45,6)	52 (65,3)	0,015*
Пястнофаланговые		45 (57)	57 (72,2)	0,051	41 (51,9)	57 (72,2)	0,01*
Лучезапястные		60 (75,9)	67 (84,7)	0,177	43 (54,4)	64 (80,6)	0,001*
Локтевые		15 (19)	16 (20,8)	0,776	5 (6,3)	10 (12,5)	0,192
Плечевые		28 (35,4)	26 (33,3)	0,785	1 (1,3)	9 (11,1)	0,011*
Тазобедренные		3 (3,8)	7 (8,3)	0,240	–	–	–
Коленные		35 (44,3)	29 (36,1)	0,305	27 (34,2)	29 (36,1)	0,804
Голеностопные		39 (49,4)	34 (43,1)	0,437	27 (34,2)	29 (36,1)	0,804
Плюснефаланговые		27 (34,6)	18 (25)	0,199	11 (13,9)	15 (20,8)	0,261
		АЦЦП(–) (*n*=79)			**АЦЦП(+) (*n*=79)**		***p***
ВНЧС		6 (7,6)			2 (2,8)		0,187
ШОП		3 (3,8)			2 (2,8)		0,727
Анкилозы		19 (24,1)			18 (22,2)		0,790
Рентгенологическая стадия	1	16 (19,7)			2 (2,8)		0,007*
	2	40 (51,5)			40 (50)		
	3	13 (16,7)			23 (29,2)		
	4	10 (12,1)			14 (18,1)		

Примечание: *АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав; ШОП – шейный отдел позвоночника*

Таблица 3. *Сравнение системных и конституциональных проявлений РА в зависимости от позитивности по АЦЦП и РФ, n (%)*

Проявления ревматоидного артрита	АЦЦП(–) **(*n*=79)**	АЦЦП(+) **(*n*=79)**	***p***	**РФ(–) (*n*=76)**	**РФ(+) (*n*=82)**	***p***
Системные проявления	14 (17,7)	26 (32,9)	0,028*	12 (15,2)	28 (35,4)	0,013*
Ревматоидные узелки	7 (8,9)	18 (22,8)	0,016*	6 (7,9)	19 (23,2)	0,009*
Нейропатия	10 (12,7)	4 (5,1)	0,093	6 (7,9)	8 (9,8)	0,681
Интерстициальное заболевание легких	2 (2,5)	2 (2,5)	1	1 (1,3)	3 (3,7)	0,349
Перикардит, плеврит	2 (2,5)	5 (6,3)	0,246	3 (3,9)	4 (4,9)	0,776
Склерит, эписклерит	3 (3,8)	0	0,08	3 (3,9)	0	0,069
Васкулит	0	2 (2,5)	0,155	0	2 (2,5)	0,171
Лимфаденопатия	3 (3,8)	5 (6,5)	0,468	3 (3,9)	5 (6,1)	0,538
Гепатомегалия	5 (6,3)	2 (2,6)	0,246	5 (6,6)	2 (2,4)	0,206
Спленомегалия	1 (1,3)	0	0,316	1 (1,3)	0	0,297
Лихорадка	19 (24,1)	13 (16,5)	0,235	19 (25)	13 (15,9)	0,153
Похудание	16 (20,3)	4 (5,2)	0,004*	16 (21,1)	4 (4,9)	0,002*
Амиотрофии	10 (12,7)	17 (21,5)	0,139	9 (11,8)	18 (22)	0,092

Примечание: *АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор*

У АЦЦП(+) пациентов статистически значимо чаще выявлялся артрит проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных и плечевых суставов (табл. 2, рис. 2). По локализации болезненных суставов, частоте анкилозирования, вовлечения шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстного сустава между группами статистически значимых отличий не выявлено. При АЦЦП(+) варианте РА отмечались более выраженные рентгенологические изменения суставов, чем при АЦЦП(–) (табл. 2).

Системные проявления на момент осмотра и в анамнезе были выявлены у 40 (25,3%) пациентов. Наиболее частыми из них у всех пациентов были ревматоидные узелки (15,7%), реже встречалась нейропатия (8,8%), в отдельных случаях выявлялись интерстициальное заболевание легких (2,5%), перикардит и плеврит (4,4%), склерит и эписклерит (1,9%), васкулит (1,3%). Как было указано ранее, пациенты с синдромом Шегрена в исследование не включались.

Системные проявления РА статистически значимо чаще встречались при АЦЦП(+) (32,9%), чем при АЦЦП(–) (17,7%) РА (табл. 3). У АЦЦП(+) пациентов чаще выявлялись ревматоидные узелки. У АЦЦП(–) больных отмечена тенденция к большей частоте нейропатии (p=0,093), склерита и эписклерита (p=0,08). По частоте других системных проявлений существенных различий не выявлено. Наиболее частым конституциональным проявлением АЦЦП(–) РА было похудание (снижение массы тела на 5 кг и более за 6 месяцев). По частоте лихорадки, амиотрофии, гепатомегалии, спленомегалии и лимфаденопатии статистически значимых отличий не выявлено. У РФ(–) и РФ(+) пациентов частота нейропатии существенно не различалась (p=0,681), а склерит и эписклерит у РФ(–) больных встречались несколько чаще, чем при РФ(+) РА (p=0,069).

Обсуждение

При сравнении клинических особенностей заболевания у АЦЦП(+) и АЦЦП(–) пациентов были выявлены определенные различия. В нашей работе активность заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI у АЦЦП(+) пациентов была выше, чем у АЦЦП(–) пациентов, за счет количества пораженных суставов и лабораторных параметров (СОЭ, СРБ). По паттерну поражения суставов субтипы РА различались преимущественно более частым развитием артрита проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных и плечевых суставов у АЦЦП(+) больных. Несмотря на то что АЦЦП(–) РА характеризовался менее выраженной воспалительной активностью, не выявлено статистически значимых различий АЦЦП(+) и АЦЦП(–) групп по оценке боли, активности заболевания врачами и пациентами. Также мы не выявили разницы по частоте анкилозирования суставов между этими субтипами. Сходные результаты были получены в недавно опубликованном исследовании S.S. Zhao и соавт. [22], которые не выявили различий прогрессирования функциональных нарушений крупных суставов в зависимости от значений РФ, хотя РФ(+) РА и считается более «агрессивным» субтипом заболевания.

Для АЦЦП(+) пациентов были характерны более выраженные рентгенологические изменения, что подтверждает данные других работ [23–27].

Ограничением нашего исследования является то, что для формирования гомогенных групп набирались сопоставимые по возрасту и длительности заболевания пациенты. В реальной клинической практике диагноз АЦЦП(–) РА зачастую устанавливается на более поздних стадиях [28], а возраст дебюта у таких больных обычно старше [3–6]. Нельзя исключать вероятность того, что более низкая активность АЦЦП(–) РА является не характерной особенностью субтипа, а следствием лучшего ответа на терапию.

Интересной особенностью АЦЦП(–) варианта РА у наших пациентов являлась манифестация с артрита крупных суставов практически в 1/3 случаев, в то время как для АЦЦП(+) РА была характерна «классическая» картина дебюта с артралгий или артрита мелких суставов кистей. Данное отличие имеет весомое значение в диагностике болезни на ранней стадии, так как в реальной практике верификация диагноза серонегативного РА может представлять сложную задачу для клинициста, а одним из основных ее этапов является дифференциальная диагностика со спондилоартритами [29]. При этом необходимо продолжительное наблюдение пациентов и постоянная настороженность в отношении альтернативных диагнозов, несмотря на значительную длительность течения заболевания [30].

У АЦЦП(+) пациентов чаще выявлялись системные проявления РА, которые в основном были представлены ревматоидными узелками. У АЦЦП(–) пациентов в анамнезе чаще отмечалось похудание и обнаружена тенденция к большей частоте нейропатии, склеритов и эписклеритов, хотя эти различия не достигали статистической значимости. Одним из ограничений проведенного исследования являются различия по объему обследования каждого пациента, который определялся лечащим врачом с учетом соответствующих показаний.

Выводы

В настоящей работе выявлены существенные различия клинической картины РА в зависимости от позитивности по АЦЦП. У пациентов с АЦЦП(–) субтипом менее выражены клинические признаки поражения суставов и системного воспаления, чем при АЦЦП(+) РА. Однако смешанная картина манифестации, менее «яркое» течение заболевания, отсутствие характерных иммунологических биомаркеров обуславливают необходимость длительного и тщательного наблюдения данной группы пациентов. При этом субъективное восприятие тяжести болезни и нарушение функции из-за анкилозирования суставов при АЦЦП(+) и АЦЦП(–) РА существенно не различаются.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношения.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
2. Burgers LE, van Steenbergen HW, Ten Brinck RM, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: A longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1751-1754. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211325
3. Pertsinidou E, Manivel VA, Westerlind H, Klareskog L, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, et al. Rheumatoid arthritis autoantibodies and their association with age and sex. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(4):879-882.
4. Boeters DM, Mangnus L, Ajeganova S, Lindqvist E, Svensson B, Toes REM, et al. The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):115. doi: 10.1186/s13075-017-1324-y
5. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al.; CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1075-1086. doi: 10.1093/rheumatology/ket449
6. Nilsson J, Andersson MLE, Hafström I, Svensson B, Forslind K, Ajeganova S, et al. Influence of age and sex on disease course and treatment in rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:123-138. doi: 10.2147/OARRR.S306378
7. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):949-958. doi: 10.1186/ar1767
8. Ursum J, Bos WH, van Dillen N, Dijkmans BA, van Schaardenburg D. Levels of anti-citrullinated protein antibodies and IgM rheumatoid factor are not associated with outcome in early arthritis patients: A cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):8. doi: 10.1186/ar2907
9. Bergstra SA, Couto MC, Govind N, Chopra A, Salomon Escoto K, Murphy E, et al. Impact of the combined presence of erosions and ACPA on rheumatoid arthritis disease activity over time: Results from the METEOR registry. *RMD Open*. 2019;5(2):e000969. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000969
10. van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, Molenaar TH, Han KH, Kerstens PJ, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: A subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):245-248. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200379
11. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL, Lewis CM, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):13. doi: 10.1186/ar4439
12. Shpatz R, Braun-Moscovici Y, Balbir-Gurman A. ACPA antibodies titer at the time of rheumatoid arthritis diagnosis is not associated with disease severity. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(10):646-650.
13. Boer AC, Boonen A, van der Helm-van Mil AHM. Is anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis still a more severe disease than anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis? A longitudinal cohort study in rheumatoid arthritis patients diagnosed from 2000 onward. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):987-996. doi: 10.1002/acr.23497
14. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DP. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):664-675. doi: 10.1002/acr.20207
15. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daien C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):140. doi: 10.1186/s13075-019-1909-8
16. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1693-1699. doi: 10.1007/s00296-015-3271-8
17. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):281-286.
18. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al.; CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2361-2369. doi: 10.3899/jrheum.140082
19. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al.; ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):341-345. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873
20. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195550. doi: 10.1371/journal.pone.0195550
21. Jonsson MK, Hensvold AH, Hansson M, Aga AB, Sexton J, Mathsson-Alm L, et al. The role of anti-citrullinated protein antibody reactivities in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis receiving treat-to-target therapy. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):146. doi: 10.1186/s13075-018-1635-7.
22. Zhao SS, Nikiphorou E, Young A, Kiely PDW. Large joints are progressively involved in rheumatoid arthritis irrespective of rheumatoid factor status-results from the early rheumatoid arthritis study. *Rheumatol Int*. 2022;42(4):621-629. doi: 10.1007/s00296-021-04931-2.
23. Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, Klink T, Pfeil A. Differing X-ray patterns in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2403-2410. doi: 10.1007/s10067-019-04602-5.
24. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: Two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):615-624. doi: 10.1007/s00296-019-04492-5
25. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423-2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w
26. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1090-1095. doi: 10.1136/ard.2003.014233
27. Mustila A, Korpela M, Haapala AM, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen T, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis treated with FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):500-505.
28. Coffey CM, Crowson CS, Myasoedova E, Matteson EL, Davis JM 3rd. Evidence of diagnostic and treatment delay in seronegative rheumatoid arthritis: Missing the window of opportunity. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(11):2241-2248. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.023

29. Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;14;60(5):2391-2395. doi: 10.1093/rheumatology/keaa623

30. Paalanen K, Rannio K, Rannio T, Asikainen J, Hannonen P, Sokka T. Does early seronegative arthritis develop into rheumatoid arthritis? A 10-year observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):37-43.

Дибров Д.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3183-0464*
Авдеева А.С. *ORCID:* https://orcid.org/0000-0003-3057-9175
Рыбакова В.В. *ORCID:* https://orcid.org/0000-0003-1404-4963
Демидова Н.В. *ORCID:* https://orcid.org/0000-0003-3065-4235
Насонов Е.Л. *ORCID:* https://orcid.org/0000-0002-1598-8360

Особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с недостаточной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации

А.С. Потапова[1], А.Е. Каратеев[1], Е.Ю. Полищук[1], Е.В. Матьянова[1], Т.С. Паневин[1], А.С. Семашко[1], А.О. Бобкова[1], А.Р. Хальметова[1], Е.С. Филатова[1], В.Н. Амирджанова[1], А.М. Лила[1,2]

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

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

Контакты: Потапова Алена Сергеевна, **dr.aspotapova@gmail.com**
Contact: Alena Potapova, **dr.aspotapova@gmail.com**

Поступила 18.01.2023
Принята 21.02.2023

Центральная сенситизация (ЦС) – патофизиологический феномен, характеризующийся нейропластическими изменениями ноцицептивных нейронов, снижением болевого порога, гипералгезией и распространенной болью. Наличие ЦС может быть одной из причин недостаточного ответа на патогенетическую терапию ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования – оценить особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с неэффективностью противоревматической терапии в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 509 пациентов с диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/ Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., с умеренной или высокой активностью заболевания (оценка по индексу DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка) ⩾3,2) и недостаточной эффективностью или непереносимостью синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ. Оценка активности РА проводилась по индексу DAS28-СРБ. В нашем исследовании для выявления признаков ЦС не предусматривался осмотр невролога, в связи с чем с этой целью была использована первая часть опросника CSI (Central Sensitisation Inventory), для оценки интенсивности боли – опросник BPI (Brief Pain Inventory), для оценки симптомов невропатической боли (СНБ) – опросник PainDETECT, для оценки тревоги и депрессии – опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), для оценки усталости – опросник FSS (Fatigue Severity Scale), для оценки признаков фибромиалгии – опросник FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool), для оценки функциональных нарушений – опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Результаты. Признаки ЦС (CSI⩾40) выявлены у 57,2% обследованных пациентов, медиана CSI составила 42 [32; 53]. Пациенты с признаками ЦС давали худшую оценку состоянию своего здоровья (общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале составила в среднем 64,6±13,5 и 53,5±16,8 мм; p=0,001), имели более высокую интенсивность боли по всем шкалам BPI, более продолжительную утреннюю скованность (медиана – 90 [30; 180] и 60 [20; 120] мин; p=0,001), большее число болезненных суставов – 8 [5; 12] и 7 [4; 10] (p=0,005), худшее функциональное состояние по HAQ (1,65±0,7 и 1,08±0,5; p=0,001) и более высокие значения DAS28-СРБ (4,9±1,0 и 4,6±0,9; p=0,001) в сравнении с пациентами без признаков ЦС. Также отмечалась четкая взаимосвязь между ЦС и высокой вероятностью наличия СНБ (PainDETECT>18) – 34,5% и 10,3% (p=0,001), клинически выраженной тревогой и депрессией (HADS>11) – 29,0% и 5,1% (p=0,001) и 26,3% и 4,2% (p=0,001), усталостью (FSS) – 96,5% и 70,4% (p=0,001), признаками фибромиалгии (FIRST⩾5) – 38,4% и 6,1% (p=0,001) соответственно.

Заключение. Наличие признаков ЦС при РА существенно влияет на многие симптомы заболевания, ассоциируясь с более высокой интенсивностью боли, утомляемостью, нарушением функции, более высокой частотой СНБ, депрессии и тревоги, а также фибромиалгии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность, боль, усталость, центральная сенситизация
Для цитирования: Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Матьянова ЕВ, Паневин ТС, Семашко АС, Бобкова АО, Хальметова АР, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Лила АМ. Особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с недостаточной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):214–219.

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS AFTER FAILURE OF CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS THERAPY DEPENDING ON THE SIGNS OF CENTRAL SENSITIZATION

Alena S. Potapova[1], Andrey E. Karateev[1], Elena Yu. Polishchuk[1], Elena V. Matyanova[1], Taras S. Panevin[1], Anna S. Semashko[1], Anastasia O. Bobkova[1], Alsu R. Khalmetova[1], Ekaterina S. Filatova[1], Vera N. Amirjanova[1], Alexander M. Lila[1,2]

Central sensitization (CS) is a condition characterised by (associated with) neuroplastic changes in nociceptive neurons, sub-threshold afferent input, pain hypersensitivity and development widespread pain. Insufficient response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) can be caused by CS.
Objective – to evaluate the features of clinical manifestations of RA in patients with ineffective antirheumatic therapy, depending on the presence of signs of CS.
Material and methods. The study group included 509 patients diagnosed with RA (according to ACR/EULAR classification criteria, 2010) with moderate or high disease activity (DAS28-CRP⩾3.2) and ineffectiveness or intolerance of conventional synthetic DMARDs, biological DMARDs and JAK inhibitors. Disease activity in patient with RA was assessed by DAS28-CRP. Our study did not include an examination by a neurologist to detect signs of CS, so the Central Sensitization Inventory (CSI) (part one) was used. The BPI questionnaire was used for assessing clinical pain intensity. The PainDETECT, FSS, FIRST, HAQ questionnaires were used for screening neuropathic pain symptoms (NPS), fatigue, fibromyalgia signs and functional impairment, respectively. The HADS questionnaire was recommended for early diagnosis anxiety and depression disorders.
Results. Signs of CS (CSI⩾40), with a median of 42 [32; 53], were found in 57.2% of the examined patient. Patients with signs of CS were established to have poorer health measure (PGA – 64.6±13.5 and 53.5±16.8; p=0.001), higher pain intensity in all BPI scales, longer morning stiffness – 90 [30; 180] and 60 [20; 120] minutes (p=0.001), more painful joints – 8 [5; 12] and 7 [4; 10] (p=0.005), worse functional status in HAQ (1.65±0.7 and 1.08±0.5; p=0.001) and higher disease activity in DAS28-CRP (4.9±1.0 and 4.6±0.9; p=0.001) compared to patients without signs of CS. There was also direct correlation between CS and a high frequency of having an NPS (PainDETECT>18) – 34.5% and 10.3% (p=0.001), significant anxiety and depression (HADS>11) – 29,0% and 5.1% (p=0.001) and 26.3% and 4.2% (p=0.001) respectively, fatigue (FSS) – 96.5% and 70.4% (p=0.001), signs of fibromyalgia (FIRST⩾5) – 38.4% and 6.1% (p=0.001).
Conclusion. The presence of signs of CS in patient with RA significantly enhance many symptoms of disease, being associated with higher pain intensity, fatigue, impaired function, higher incidence of NPS, depression and anxiety, and fibromyalgia.
Key words: rheumatoid arthritis, disease activity, pain, fatigue, central sensitization
For citation: Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Matyanova EV, Panevin TS, Semashko AS, Bobkova AO, Khalmetova AR, Filatova ES, Amirjanova VN, Lila AM. Features of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients after failure of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs therapy depending on the signs of central sensitization. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):214–219 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-214-219

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, основной целью терапии ревматоидного артрита (РА) является достижение ремиссии или низкой активности (НА) заболевания [1].

В последнее время в клиническую практику вошло большое количество новых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназ (JAK, Janus kinase), которые способны активно подавлять воспаление, сдерживать прогрессирование заболевания и улучшать качество жизни пациентов [2, 3]. Однако несмотря на самое современное лечение, остаются больные, у которых не удается достичь хорошего терапевтического результата. Это подтверждает обзор J.S. Smolen и соавт. [4], оценивших данные 24 рандомизированных клинических исследования (РКИ), в ходе которых сравнивалась эффективность монотерапии метотрексатом и его комбинации с ГИБП или ингибиторами JAK. Было показано, что хороший ответ на терапию (70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) был достигнут лишь у 10–47% пациентов.

Одной из ведущих причин, определяющих недостаточный ответ на традиционные синтетические БПВП (сБПВП), ГИБП и ингибиторы JAK при РА, является высокая общая оценка состояния здоровья больным (ООСЗ). Важно отметить, что субъективные параметры оценки основных проявлений РА в значительной степени подвержены влиянию факторов, которые определяются дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональным состоянием пациентов, в т. ч. феноменом центральной сенситизации (ЦС) [5–8].

В последние годы активно обсуждается вклад фибромиалгии и ЦС в формирование труднолечимого (D2T, difficult to treat) РА [7, 9]. ЦС – синдром, связанный с нейропластическими изменениями ноцицептивной системы, возникающими на фоне длительной болевой афферентации и системного иммунного воспаления [10–12]. ЦС нередко выявляется при ревматических заболеваниях (РЗ) и характеризуется значительным снижением болевого порога, гипералгезией, развитием синдрома распространенной боли и фибромиалгии. ЦС существенно отягощает течение РА и способствует сохранению ряда симптомов – боли, утомляемости и нарушения функции даже при НА и ремиссии заболевания [13–16]. Наличие ЦС определяет несоответствие между объективными проявлениями РА и их субъективной оценкой пациентом, что может вести к ошибкам в оценке активности заболевания и неоправданным изменениям базисной терапии.

Хотя данная проблема активно обсуждается в российской и международной медицинской печати, собственных российских исследований влияния ЦС на основные клинические проявления РА немного.

Цель исследования – оценить особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с неэффективностью противоревматической терапии в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации.

Материал и методы

В исследование включено 509 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций

(ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., с умеренной или высокой активностью заболевания (оценка по индексу DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка) ⩾3,2) на фоне недостаточной эффективности или непереносимости сБПВП, ГИБП или ингибиторов JAK, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2021–2022 гг. Клиническая характеристика исследуемой группы приведена в таблице 1. Большинство больных (83,1%) составили женщины; средний возраст 51,0±14,1 года; медиана длительности болезни – 9 [5; 16] лет. Ранее все пациенты получали сБПВП, чаще – метотрексат (69%), реже – сульфасалазин (17,1%), гидроксихлорохин (9,4%) и лефлуномид (4,5%). ГИБП и ингибиторы JAK ранее получали 74,3% пациентов. На момент включения в исследование, 82,3% больных принимали сБПВП, 70,1% – ГИБП, 6,8% – ингибиторы JAK, 53,4% – глюкокортикоиды (ГК; табл. 2); все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В настоящей работе для выявления признаков ЦС не предусматривался осмотр невролога, поэтому с этой целью был использован опросник CSI (Central Sensitization Inventory) (первая часть), для оценки интенсивности боли – опросник BPI (Brief Pain Inventory), для оценки симптомов невропатической боли (СНБ) – опросник PainDETECT, для оценки тревоги и депрессии – опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), для оценки усталости – опросник FSS (Fatigue Severity Scale), для оценки признаков фибромиалгии – опросник FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool), для оценки функциональных нарушений – опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Таблица 1. *Клиническая характеристика исследуемой группы (n=509)*

Параметры	Значение
Пол: женщины/мужчины, *n* (%)	423 (83,1)/86 (16,9)
Возраст (лет), M±δ	51,0±14,1
Длительность болезни (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 16]
ИМТ (кг/м^2), M±δ	26,0±5,4
Серопозитивность по РФ, *n* (%)	394 (77,4)
Серопозитивность по АЦЦП, *n* (%)	352 (69,2)
Клиническая стадия, *n* (%)	
Ранняя	10 (2,0)
Развернутая	330 (64,8)
Поздняя	169 (33,2)
Рентгенологическая стадия, *n* (%)	
1-я стадия	20 (3,9)
2-я стадия	265 (52,1)
3-я стадия	121 (23,8)
4-я стадия	103 (20,2)
DAS28-СРБ; M±δ	4,8±1,0
Внесуставные проявления, *n* (%)	224 (44,0)

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка*

Таблица 2. *Терапия ревматоидного артрита на момент включения в исследование, n (%)*

Параметры	Значение
сБПВП	419 (82,3)
Метотрексат	172 (33,8)
Лефлуномид	116 (22,8)
Гидроксихлорохин	32 (6,3)
Сульфасалазин	32 (6,3)
Комбинированная терапия	67 (13,1)
Глюкокортикоиды	
«Per os»	272 (53,4)
Внутривенно капельно	62 (12,2)
Внутрисуставно	73 (14,3)
ГИБП	357 (70,1)
Анти-В-клеточные препараты	188 (36,9)
Ингибиторы ФНО-α	103 (20,3)
Блокаторы ИЛ-6	20 (3,9)
Ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов	12 (2,4)
Ингибиторы Янус-киназ	34 (6,8)

Примечание: *сБПВП – традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно- инженерные биологические препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ-6 – интерлейкин 6*

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M±σ), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали χ^2-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол от 23.12.2021).

Результаты

В целом по группе признаки ЦС (CSI⩾40), выявлены у 57,2% пациентов, медиана CSI составила 42 [32; 53]. Высокая вероятность наличия СНБ (PainDETECT>18 баллов) была отмечена у 24,0% пациентов, неопределенный результат (PainDETECT=13–18 баллов) – у 26,1%. Большое число пациентов испытывали тревогу и депрессию. Так, субклинически выраженная тревога (8–10 баллов) отмечалась у 26% больных, клинически выраженная (⩾11 баллов) – у 18,8%, субклинически выраженная депрессия (8–10 баллов) – у 19,9%, клинически выраженная (⩾11 баллов) – у 16,9%. Подавляющее большинство

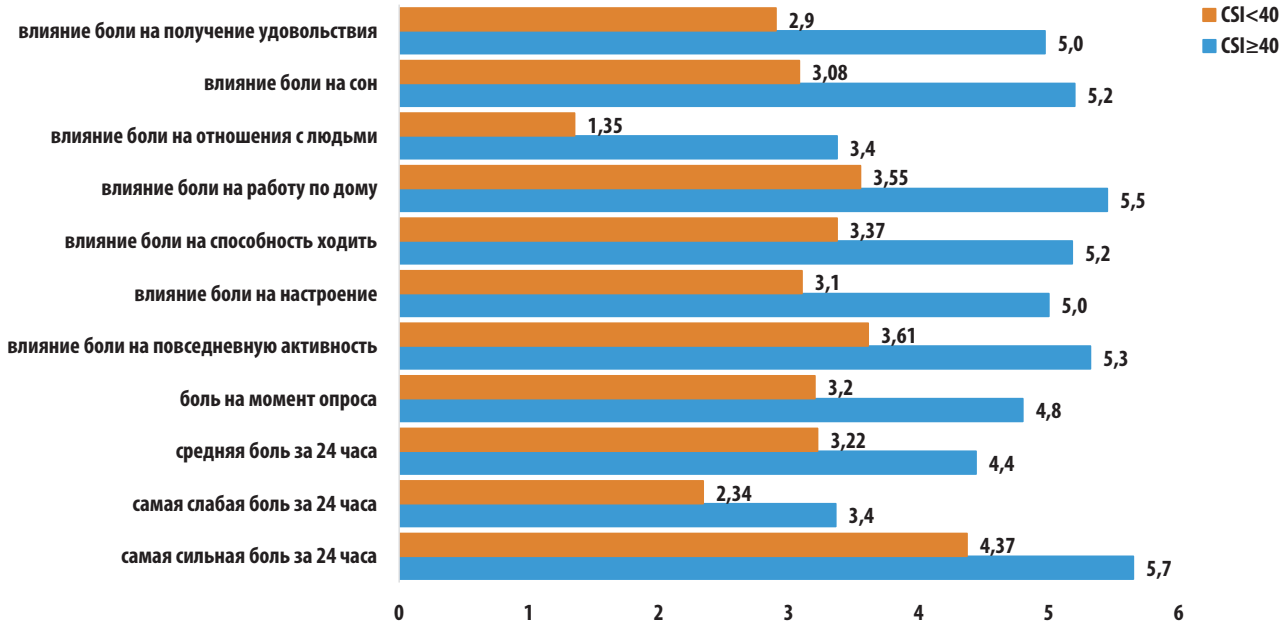


Рис. 1. *Влияние центральной сенситизации на различные аспекты боли по опроснику BPI: для всех категорий p<0,001: CSI – Central Sensitisation Inventory*

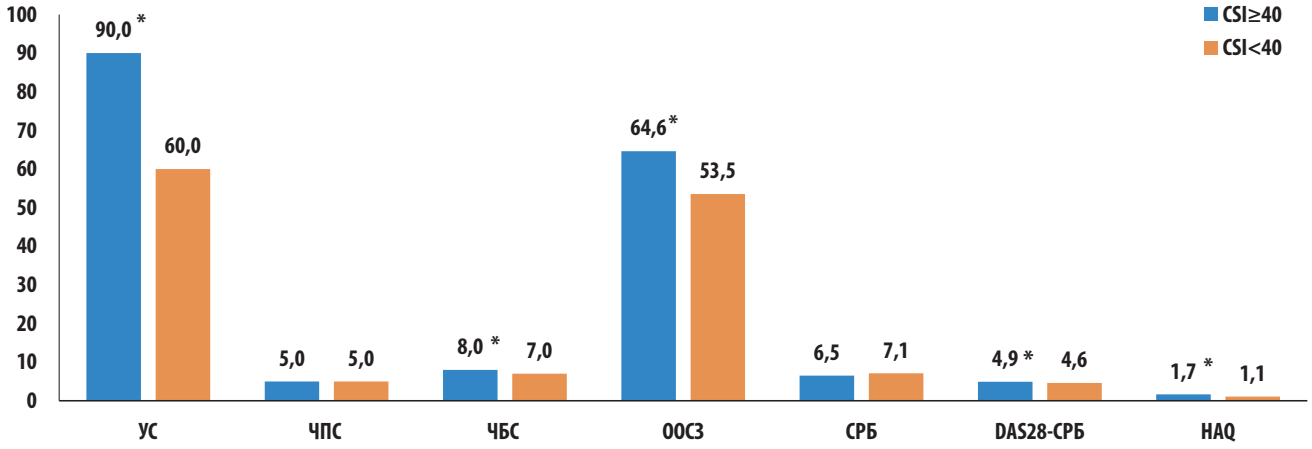


Рис. 2. *Сравнение ряда клинических параметров пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от наличия или отсутствия феномена центральной сенситизации: УС – утренняя скованность (мин); ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья пациентом (по визуальной аналоговой шкале, мм); СРБ – С-реактивный белок (мг/мл); DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; HAQ – Health Assessment Questionnaire; * – p<0,05*

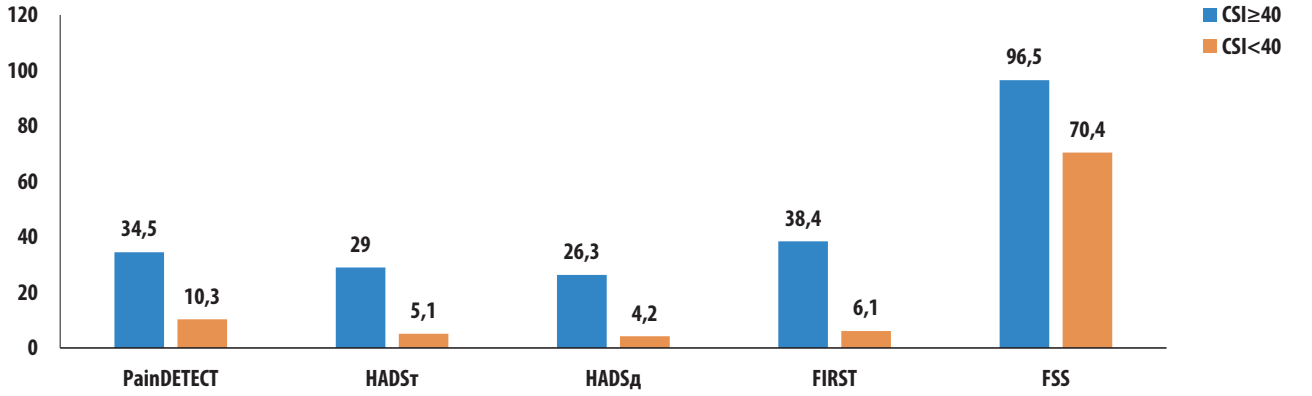


Рис. 3. *Сравнение частоты высоко вероятных симптомов невропатической боли, клинически значимой тревоги и депрессии, фибромиалгии и усталости в зависимости от наличия или отсутствия центральной сенситизации: HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; т – тревога; д – депрессия; FIRST – Fibromyalgia Rapid Screening Tool; FSS – Fatigue Severity Scale; для всех категорий p<0,001*

пациентов (85,4%) сообщили о чувстве усталости (FSS⩾27). Признаки фибромиалгии (FIRST⩾5) выявлены в 24,7% случаев.

Нами был проведен анализ отдельных клинических параметров и стандартных индексов активности болезни, тревоги и депрессии, а также СНБ в зависимости от наличия или отсутствия признаков ЦС. Обнаружено, что пациенты с такими нарушениями в сравнении с больными без явлений ЦС давали худшую оценку состоянию своего здоровья (ООСЗ составляла в среднем 64,6±13,5 и 53,5±16,8 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); p=0,001), имели более высокую интенсивность боли по всем шкалам BPI (рис. 1), более продолжительную утреннюю скованность – 90 [30; 180] и 60 [20; 120] мин (p=0,001), большее число болезненных суставов – 8 [5; 12] и 7 [4; 10] (p=0,005), худшее функциональное состояние по HAQ – 1,65±0,7 и 1,08±0,5 (p=0,001) и более высокие значения DAS28-СРБ – 4,9±1,0 и 4,6±0,9 (p=0,001) соответственно (рис.2).

Также отмечалась четкая взаимосвязь между ЦС и высокой вероятностью наличия СНБ (Pain DETECT>18) – 34,5% и 10,3% (p=0,001), клинически выраженной тревогой и депрессией (HADS>11) – 29,0% и 5,1% (p=0,001), 26,3% и 4,2% (p=0,001), усталостью (FSS) – 96,5% и 70,4% (p=0,001), признаками фибромиалгии (FIRST⩾5) – 38,4% и 6,1% (p=0,001) соответственно (рис. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, признаки ЦС были отмечены более чем у половины обследованных пациентов с РА. Это более высокая частота, чем в работах зарубежных коллег. Так, K. Noda и соавт. [17], наблюдавшие 240 пациентов с низкой и умеренной активностью РА (среднее значение DAS28-СРБ – 2,39±1,7) признаки высоко вероятной ЦС с помощью опросника CSI обнаружили всего у 7,5% больных. При этом наличие ЦС ассоциировалось с более высокими значениями ООСЗ (p<0,001). G. Adami и соавт. [18] при обследовании 72 пациентов с РА выявили ЦС у 29% из них, а бинарная логистическая регрессия показала линейную связь между наличием функциональных ограничений (по индексу HAQ) и ЦС.

Имеющееся различие между частотой ЦС в настоящей работе и зарубежных исследованиях, вероятнее всего, связано с особенностью нашей выборки. Так, в настоящее исследование включались пациенты с достаточно большой длительностью заболевания (в среднем около 9 лет), поступившие в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с обострением РА, возникшим в связи с неэффективностью или непереносимостью предшествующей терапии сБПВП и ГИБП.

С другой стороны, полученные нами данные соответствуют результатам недавно опубликованного российского открытого наблюдательного исследования (n=88), в котором изучалась взаимосвязь между ранним клиническим ответом на ингибитор JAK тофацитиниб и снижением активности РА. Была проведена оценка интенсивности боли, наличия СНБ и ЦС, которая показала, что все пациенты на момент включения в исследование испытывали умеренную или сильную боль (⩾4 см по ВАШ), у 15,9% определялась высокая вероятность наличия СНБ (PainDETECT>18), и у 51,1% выявлены признаки ЦС (CSI⩾40) [19].

Следует отметить, что при неврологическом обследовании признаки ЦС наблюдаются у большей части пациентов с РА. Это подтверждает недавно опубликованный обзор A.P. Trouvin и соавт. [20], оценивших выявление таких признаков ЦС, как снижение болевого порога на давление, изменение временной суммации и условной модуляция боли в 27 исследованиях при воспалительных РЗ (n=1875).

В нашей работе была выявлена четкая взаимосвязь между ЦС и СНБ: высокая вероятность наличия СНБ наблюдалась у 34,5% пациентов, имеющих признаки ЦС (CSI⩾40). Стоит отметить, что выявление СНБ (в частности, с помощью опросника PainDETECT) ранее нередко применялось в качестве метода определения ЦС при РЗ. Так, S. Rifbjerg-Madsen и соавт. [21] оценивали наличие СНБ с использованием опросника PainDETECT у 7054 больных РА, ПсА и СпА. Признаки невропатической боли (вероятные – 13–18 баллов, определенные ⩾18 баллов по PainDETECT) были отмечены у 24% и 20%, 27% и 28%, 24% и 21% из них соответственно. Как видно из этого исследования, каждый пятый больной РА имел косвенные признаки, позволяющие говорить о наличии ЦС.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при РА наличие ЦС ассоциировалось с более высокой интенсивностью боли (все параметры BPI), тревогой и депрессией, усталостью и худшим функциональным состоянием. Эти проявления могут вносить существенный вклад в ООСЗ. Данный аспект представляется очень важным, поскольку негативная субъективная оценка своего состояния пациентом существенно влияет на результат определения эффективности противоревматической терапии. Поэтому фармакологический и психотерапевтический контроль ЦС и фибромиалгии относится к перспективным направлениям предупреждения развития труднолечимого РА [7, 9].

Результаты нашего исследования подтверждают необходимость тщательного обследования пациентов с неэффективностью терапии БПВП и ГИБП на предмет наличия признаков ЦС, тревоги и депрессии, так как они способны повлиять на значения стандартных индексов активности, которые используются для оценки эффекта проводимой терапии.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008 (номер 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. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
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. 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
5. Ferreira RJO, Duarte C, Ndosi M, de Wit M, Gossec L, da Silva JAP. Suppressing inflammation in rheumatoid arthritis: Does patient global assessment blur the target? A practice-based call for a paradigm change. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):369-378. doi: 10.1002/acr.23284
6. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000259
7. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512
8. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ, Лила АМ. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология*. 2021;15(5):7-11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, Zotkin EG, Lila AM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7-11. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
9. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;keac671. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
10. 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
11. 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/clinexprheumatol/msy022
12. 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
13. 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
14. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
15. Филатова ЕС. Роль центральной сенситизации в формировании и поддержании хронической боли у пациентов с заболеваниями суставов. *Терапия*. 2021;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;1(43);90-96 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2021.1.90-96
16. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain mechanism in rheumatoid arthritis: From cytokines to central sensitization. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2076328. doi: 10.1155/ 2020/2076328
17. Noda K, Saitou M, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. How do central sensitisation features affect symptoms among patients with rheumatoid arthritis? Analysis of pain descriptors and the effect of central sensitivity syndrome on patient and evaluator global assessments. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(11): 2119-2124. doi: 10.55563/clinexprheumatol/nyxvyu
18. Adami G, Gerratana 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
19. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Лила АМ, Мазуров ВИ, и др. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):394-400. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI, et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):394-400 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-394-400
20. Trouvin AP, Attal N, Perrot S. Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Joint Bone Spine*. 2022;89(5):105399. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105399
21. Rifbjerg-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

Потапова АС *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8627-5341*
Каратеев АЕ *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1391-0711*
Полищук ЕЮ *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5103-5447*
Матьянова ЕВ *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2135-5524*
Паневин ТС *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5290-156X*
Семашко АС *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2692-7942*
Бобкова АО *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9958-8988*
Хальметова АР *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0447-4110*
Филатова ЕС *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2475-8620*
Амирджанова ВН *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5382-6357*
Лила АМ *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6068-3080*

Аваскулярный некроз костной ткани: определение, эпидемиология, виды, факторы риска, патогенез заболевания. Аналитический обзор литературы

В.Е. Бялик[1], М.А. Макаров[1], Е.И. Бялик[1,2], С.А. Макаров[1], А.Е. Каратеев[1], В.А. Нестеренко[1], А.А. Черникова[1], Д.В. Капитонов[1], А.И. Горелова[1]

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

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

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

Поступила 08.12.2022
Принята 21.02.2023

Аваскулярный некроз (АН) костной ткани является распространенной патологией, которой страдают люди любого возраста, чаще молодые и трудоспособные. Заболевание приводит к быстрому разрушению субхондральной кости и коллапсу с последующим развитием вторичного остеоартрита (ОА) пораженного сустава.
Целью данной обзорной статьи является представление накопленных знаний о распространенности АН, наиболее частых его локализациях, факторах риска и патогенезе заболевания. Поскольку в большинстве мировых источников литературы представлены знания об отдельных звеньях патогенеза АН, в этой статье выполнен анализ всех известных путей развития заболевания – от начала ишемии до коллапса и развития вторичного ОА, и патогенез представлен в хронологическом порядке. По результатам статьи предложено определение термина АН и выделены стадии развития заболевания, наиболее перспективные для консервативных методов лечения.
Ключевые слова: аваскулярный некроз, остеонекроз, факторы риска, глюкокортикоиды, алкоголь, ревматические заболевания, гиперхолестеринемия, патогенез, острая ишемия, коллапс
Для цитирования: Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Каратеев АЕ, Нестеренко ВА, Черникова АА, Капитонов ДВ, Горелова АИ. Аваскулярный некроз костной ткани: определение, эпидемиология, виды, факторы риска, патогенез заболевания. Аналитический обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):220–235.

AVASCULAR NECROSIS OF BONE TISSUE: DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, TYPES, RISK FACTORS, PATHOGENESIS OF THE DISEASE. ANALYTICAL REVIEW OF THE LITERATURE

Valerii E. Bialik[1], Maxim A. Makarov[1], Evgeny I. Byalik[1,2], Sergey A. Makarov[1], Andrey E. Karateev[1], Vadim A. Nesterenko[1], Anastasia A. Chernikova[1], Daniil V. Kapitonov[1], Anastasia I. Gorelova[1]

Avascular necrosis (AN) of bone tissue is a common pathology that affects people of any age, more often young and able-bodied. The disease leads to rapid destruction of the subchondral bone and collapse, followed by the development of secondary osteoarthritis (OA) of the affected joint.
The purpose of this review article is to present the accumulated knowledge about the prevalence of AN, the most commonly affected joints, risk factors and pathogenesis of the disease. Since most of the world's literature sources present knowledge about the individual parts and facts that make up the pathogenesis of AN, this article analyzes all known paths of the development of the disease from the onset of ischemia to collapse and the development of secondary OA and the pathogenesis is presented in chronological order. Based on the results of the article, a definition of the term AN was proposed, and the stages of the disease within the pathogenesis, the most promising for conservative methods of treatment, were identified.
Key words: avascular necrosis, osteonecrosis, risk factors, glucocorticoids, alcohol, rheumatic diseases, hypercholesterolemia, pathogenesis, acute ischemia, collapse
For citation: Bialik VE, Makarov MA, Byalik EI, Makarov SA, Karateev AE, Nesterenko VA, Chernikova AA, Kapitonov DV, Gorelova AI. Avascular necrosis of bone tissue: Definition, epidemiology, types, risk factors, pathogenesis of the disease. Analytical review of the literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):220–235 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-220-235

I. Определение

В зарубежной литературе термин «аваскулярный некроз» ***(АН)*** обозначает гибель клеток костной ткани вследствие нарушения кровообращения. Его синонимами являются ***остеонекроз*** (гибель клеток поражаемой ткани, без учета этиологии) и ***асептический некроз*** (гибель клеток костной ткани в отсутствие инфекции) [1, 2]. Еще одно определение АН – гибель клеток костной ткани, приводящая к коллапсу субхондральной кости и последующей костной деструкции, суставной боли и потере функции сустава [3]. В Российской Федерации чаще используют термин «асептический некроз». А.Н. Торгашин и соавт. [4] определяют АН как тяжелое заболевание, связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани, сопровождающееся нарушением кровоснабжения, быстро приводящее к развитию вторичного остеоартрита (ОА) прилежащего сустава. Е.В. Ильиных и соавт. [5] интерпретируют АН как поражение различных отделов кости множественной этиологии, возникающее в ответ на нарушение в ней

кровообращения и приводящее к гибели костного мозга и трабекулярной кости. Существует и другое определение: АН – инвалидизирующее заболевание, вызванное недостаточным кровоснабжением субхондральной области костной ткани [6]. В большинстве случаев авторы, публикующие статьи по АН, не указывают определение, приводя различные синонимы и напрямую излагая актуальность проблемы [7–11].

Таким образом, в современном мире отсутствует общепринятое определение термина АН, но некоторые авторы стремятся интерпретировать его в соответствии со своими представлениями о данной патологии.

II. Эпидемиология и виды АН

В настоящее время в мире происходит накопление эпидемиологических данных о распространенности АН. Имеющиеся данные суммированы в таблице 1.

Единственное клинико-эпидемиологическое исследование, посвященное изучению распространенности АН в Российской Федерации (РФ), было выполнено в Башкортостане. По результатам обследования 42 877 пациентов АН головки бедренной кости (ГБК) был диагностирован с частотой 166 случаев на 100 000 населения. У женщин АН диагностировали чаще, чем у мужчин (1,5:1); пик заболеваемости (30% пациентов) пришелся на возраст 51–60 лет [18].

Выделяют первичный (идиопатический) АН, когда причину болезни установить не удается, и вторичный, развивающийся под воздействием известных факторов риска [3, 5, 7, 10].

По виду пускового фактора АН разделяют на посттравматический (последствие перенесенных переломов или вывихов суставных концов костей) и атравматический (причины которого установить удается не всегда) [10, 11].

Существуют **два типа локализации АН**: **медуллярный** (инфаркт костного мозга) и **губчато-кортикальный** (субхондральный) [19]. Медуллярный АН является следствием нарушения кровообращения в полости костномозгового канала и гибели клеток трабекулярной кости. Инфаркты костного мозга, как правило, протекают бессимптомно. Поскольку зона поражения располагается далеко от суставных поверхностей, коллапса не происходит. Обнаружение зон инфаркта костного мозга зачастую является случайной находкой при выполнении магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии по поводу другой патологии [20–22]. Поэтому в мировой литературе инфарктам костного мозга уделено крайне мало внимания. Гораздо чаще выявляются субхондральные АН, которые сопровождаются болью в пораженном суставе и требуют медицинского вмешательства (консервативного либо хирургического – в зависимости от стадии процесса). По данным популяционного исследования, выполненного в Швеции, частота поражения эпифизов костей АН была следующая: головка бедренной кости (ГБК) – 46,2%; мыщелки бедренной и большеберцовой костей – 16,4%; кости стопы и суставные поверхности таранной и большеберцовой костей – 7,4%; головка плечевой кости – 4,5%; кости запястья и кисти – 1,6%; локтевой сустав и кости предплечья – 0,2%. Множественные локализации АН были диагностированы с частотой 0,3%, и еще в 23,4% случаев локализации АН не были указаны лечащими врачами [2]. Ввиду наибольшей частоты патологии в мировой литературе основное внимание уделено АН ГБК.

Таким образом, распространенность АН в РФ в настоящее время остается плохо изученной, нет учета локализаций патологии. АН может развиться в любом возрасте у любого человека, но пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст. Наибольший интерес представляют субхондральные АН, поскольку они способны к быстрому прогрессированию до коллапса и вторичного разрушения пораженного сустава.

III. Факторы риска развития АН

Среди факторов риска развития АН выделяют травмы (перелом шейки бедренной кости и вывихи ГБК, переломы проксимального отдела плечевой кости), поскольку происходит прямое повреждение сосудов, питающих эпифиз кости. В 80-х годах XX века при переломах шейки бедренной кости со смещением отломков АН ГБК диагностировали с частотой до 45%, без смещения – до 20% [23–25]. В настоящее время переломы шейки бедренной кости, по данным метаанализа, осложняются развитием АН ГБК в 17,2–17,7% случаев [26]. Известно, что частота развития АН при переломах шейки таранной кости составляет до 90% [27]. При этом она во многом зависит от степени нарушения кровообращения в таранной кости (смещения фрагментов кости и вывихов в суставах, образуемых таранной костью): чем тяжелее перелом, тем выше риск развития АН [28]. При переломах проксимальных отделов плечевой кости частота развития АН составляет 1–10% [29–32].

Таблица 1. *Эпидемиология аваскулярного некроза в мире*

№	Страна исследования	Авторы	Локализация	Статистические данные
1	Великобритания	Cooper C. et al., 2009 [1]	Все локализации	3 случая на 10 000 жителей
2	Швеция	Bergman J. et al., 2019 [2]	Все локализации	4,7 случая на 10 000 человеко-лет
3	США	Petrigliano F.A. et al., 2007 [12]	Головка бедренной кости	20 000–30 000 новых случаев в год; около 10% от всех случаев ТЭТС
4	Дания	Dima A. et al., 2018 [13]	Все локализации	4,2 на 100 000 жителей Начиная с 2010 г. ≥5,5 на 100 000 жителей
5	Германия	Arbab D. et al., 2016 [14]	Головка бедренной кости	5000–7000 новых случаев в год
6	Китай	Zhao D.W. et al., 2015 [15]	Головка бедренной кости	0,725
7	Япония	Ikeuchi K. et al., 2014 [16]	Головка бедренной кости	1,91 на 100 000 населения
8	Южная Корея	Kang J.S. et al., 2009 [17]	Головка бедренной кости	37,96 на 100 000 населения

Примечание: *ТЭТС – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава*

К посттравматическим можно отнести постартроскопический АН мыщелков бедренной кости, впервые выявленный в 1991 г. [33]. Постартроскопический АН мыщелков бедра также называют постменискэктомическим или постоперационным [34]. Его распространенность составляет 0,2–4% [35–37]. В работе, описывающей серию из 47 случаев АН мыщелков бедра у пациентов со средним возрастом 58 лет (21–82 года) после артроскопической менискэктомии (парциальной, субтотальной или тотальной), D. Pape и соавт. [38] отмечают, что во всех случаях развитие АН соответствовало локализации существовавших до артроскопии изменений в суставе. К факторам риска развития постартроскопических АН относят нарушение биомеханики коленного сустава (КС) в результате удаления части или целого мениска [39]; повышение контактных напряжений в тибио-феморальном отделе КС с появлением усталостных трещин в хряще и переломом субхондральных костных балок [40, 41]; наличие исходно поврежденного хряща, позволяющего промывной артроскопической жидкости проникать в субхондральную кость, формируя ее отек и затрудняя локальное кровообращение [36, 42]; агрессивную послеоперационную реабилитацию (авторы предполагают, что развитие АН является следствием усталостного перелома субхондральных костных балок в результате увеличения нагрузки на них после менискэктомии [34]).

Главными факторами риска развития атравматического АН являются прием глюкокортикоидов (ГК), употребление алкоголя и курение [1, 2, 7, 8, 10, 15, 17, 18, 43–45]. Известно, что АН развивается у 9–40% пациентов, длительно принимающих ГК [46], а увеличение дозы ГК на каждые 10 мг/сут. увеличивает риск развития АН на 3,6% [47]. Относительно безопасным в отношении развития АН является прием ГК в дозе <10 мг/сут. [48]. В крупных исследованиях среди больных с АН доля пациентов, получавших ГК, варьировала от 14,6 до 47,4% [15–17]. В этих же работах продемонстрировано, что хроническими алкоголиками были 30,5–32,93% больных [15–17]. Для пациентов, регулярно употребляющих алкоголь, разработана шкала риска развития АН, в соответствии с которой прием алкоголя в дозе <400 мл/нед. увеличивает риск развития АН в 3 раза; 400–1000 мл/нед. – в 10 раз; >1000 мл/нед. – в 18 раз. Курение увеличивает риск развития АН в 3,9 раза [49]. В популяционном исследовании среди пациентов с развившимся АН курильщики составили 20,96% [15].

Другим важным фактором риска является гиперлипидемия [50–53], обнаруженная у больных с АН ГБК на фоне приема алкоголя в 68%, а среди пациентов с подагрой или гиперурикемией, имевших АН, – в 66% случаев [50]. У пациентов с АН на фоне терапии ГК гиперлипидемия была диагностирована в 54,7% случаев. В другом ретроспективном анализе у 84% пациентов с АН уровень холестерина был повышен в среднем до 254 мг/дл [51]. При изучении АН ГБК у больных ВИЧ-инфекцией было выявлено, что заболевание развилось у 90% пациентов, получавших терапию ингибиторами протеаз (приводят к гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии), из чего авторы сделали вывод, что такое лечение является фактором риска развития АН [52]. В исследовании, выполненном среди больных системной красной волчанкой (СКВ), получающих ГК в высоких дозах (>40 мг/сут.), АН статистически значимо чаще развивался при уровне холестерина 255 мг/дл по сравнению с пациентами без АН (232 мг/дл) [53]. По результатам популяционного исследования, проведенного в Китае, уровень холестерина и триглицеридов крови был существенно выше в группе пациентов с АН по сравнению с популяцией без АН [15].

К известным факторам риска развития АН относятся коагулопатии и болезни крови (тромбофилия, гипофибринолиз, усиление активности активатора плазминогена, серповидно-клеточная анемия (СКА), гемобластозы [10, 21, 43, 54–59]). При обследовании пациентов с идиопатическим и вторичным АН мутация фактора свертывания крови V Лейдена была обнаружена у 18% из них и лишь в 4,6% случаев – в группе контроля, что достоверно подтверждало связь тромбофилии с развитием заболевания. В том же исследовании было изучено влияние мутации гена протромбина (*G20210A*). Оно было выявлено у 8,7% пациентов с АН и в 2,6% в группе контроля, однако это различие не было статистически значимым [56]. В другой работе у пациентов с изначально установленным диагнозом идиопатического АН тромбофилия выявлена в 12%, гипофибринолиз – в 50%, сочетание тромбофилии и гипофибринолиза – в 22% случаев [57]. Наиболее известной причиной АН является серповидно-клеточная анемия (СКА). Так, к 35 годам до 50% пациентов, страдающих СКА, переносят как минимум 1 АН и нуждаются в хирургическом лечении [58, 59]. В исследовании, посвященном онкогематологии, развитие АН было выявлено у 3,2% пациентов с острым лимфобластным лейкозом и у 2,4% с острым миелоидным лейкозом [21].

Факторами риска развития АН являются СКВ, антифосфолипидный синдром (АФС), васкулиты, ревматоидный артрит (РА), подагра [43, 60–82]. Наиболее хорошо изучено развитие АН при СКВ [60–67]. Известно, что в течение болезни он возникает у 2,5–52% пациентов [61–64]. При этом на первом году после установления диагноза СКВ АН развивается у 0,27%, со 2-го по 4-й год – у 0,8–3,3% больных. Имеются также данные о развитии АН у 44% пациентов через 3 месяца после установления диагноза СКВ и назначения ГК в высоких дозах [60]. К факторам риска развития АН при СКВ, по данным метаанализа, относят прием ГК (особенно в высоких дозах), наличие артрита, нейропсихических нарушений, васкулита, гипертензии, серозита, поражения почек (умеренной силы связь с развитием АН), а также воспалительную активность по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) >8 баллов [65]. По данным другого метаанализа, в их число также входят синдром Кушинга, поражение желудочно-кишечного тракта, язвы ротовой полости, наличие плеврита и прием препаратов цитотоксического ряда [66].

Дискуссионным остается вопрос о влиянии наличия антифосфолипидных антител (АФА) на развитие АН. АФА обнаруживаются у 1/3 пациентов с СКВ [67]. Ассоциация АФА с развитием АН при СКВ впервые была описана в 1985 г. R.A. Asherson и соавт. [68]. По их же данным, 73% пациентов с СКВ и АН имели антитела к кардиолипинам (АКЛ) [69]. Стоит отметить, что в 37,5% случаев идиопатического АН ГБК у пациентов были обнаружены АКЛ (IgG, IgM, IgA) в отсутствие СКВ [70]. АКЛ также были обнаружены у пациентов с ВИЧ-инфекцией, имевших АН [71]. Но в других исследованиях отсутствовала корреляция между наличием АКЛ и развитием АН (в том числе у больных СКВ), ввиду чего АФА и АФС считаются спорными факторами риска развития АН [65, 72, 73]. При васкулитах описаны единичные случаи развития АН [74–76], и авторы связывают их с терапией ГК.

Среди 545 больных РА, которым выполнялось тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, диагноз АН интраоперационно был подтвержден в 12,1% случаев, и лишь у 3% пациентов заболевание развилось при отсутствии терапии ГК [77]. В другом проспективном исследовании был изучен риск развития АН у пациентов с активным РА, прошедших курс пульс-терапии метилпреднизолоном [78]. Через 6 месяцев после пульс-терапии 2 из 10 пациентов имели МР-картину АН ГБК. В одном случае развилась клиническая картина заболевания, во втором к 12-му месяцу наблюдения симптомы АН отсутствовали.

В исследованиях, изучавших развитие АН, пациенты с подагрой или гиперурикемией без подагры составили от 10 до 48,4% случаев [50, 79, 80].

Описаны единичные случаи АН при системной склеродермии [81, 82] в отсутствие известных факторов риска (ГК, алкоголь, гиперлипидемия, гиперурикемия). Авторы сочли развитие АН ГБК следствием васкулита и феномена Рейно.

T. Shigemura и соавт. [83] оценивали частоту развития АН при СКВ и других заболеваниях, требующих терапии ГК, по данным МРТ тазобедренных и коленных суставов, которая проводилась в первый год после назначения ГК и через 1 год после МР-скрининга. В анализ были включены 302 пациента (1199 оцениваемых суставов). По результатам исследования, при СКВ развитие АН диагностировали статистически значимо чаще, чем при других заболеваниях, требующих назначения ГК: в 37% случаев (255 из 687 суставов) в группе СКВ и в 21% (107 из 512 суставов) – в группе других заболеваний. Частота АН при дерматомиозите/полимиозите составляла 27%, при пузырчатке/буллезном пемфигоиде – 23%, при болезни Такаясу – 14%, при увеите – 5%, при болезнях легких (идиопатическом легочном фиброзе и идиопатическом легочном гемосидерозе) – 21%, при нейромышечных заболеваниях (миастении, рассеянном склерозе) – 25%, при болезни Стилла взрослых – 45%, при РА – 0%, при болезнях печени (аутоиммунном гепатите, первичном биллиарном циррозе печени) – 28%, при системной склеродермии – 33%, при нефрозе – 25%, при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре – 50%, при СКА – 0%, при гранулематозе с полиангиитом – 25%, при саркоидозе 0%, при гипертиреозе – 25%, при болезни Бехчета – 0%, при неспецифическом язвенном колите – 50%.

Снижение минеральной плотности кости (МПК) и остеопороз также рассматриваются в качестве факторов риска развития АН [5, 84, 85]. По данным L. Tian и соавт. [84], снижение МПК и остеопороз были статистически значимо ассоциированы с развитием АН ГБК. Риск развития АН ГБК при сниженных значениях МПК в сочетании с приемом ГК, употреблением алкоголя и в их отсутствие был повышен в 4,24, 2,27 и 1,86 раза соответственно в сравнении с группой контроля (с отсутствием АН). В другой работе авторы продемонстрировали, что у пациентов со спонтанным АН медиальных мыщелков бедра, МПК в шейке бедра, латеральных мыщелках бедренной и большеберцовой костей была снижена, а в медиальных – сопоставима с таковой у пациентов, страдающих ОА. Авторы сделали вывод, что у женщин старше 60 лет усталостные переломы костных балок на фоне снижения МПК приводят к развитию АН [85].

Статей, посвященных развитию АН у пациентов с серонегативным спондилоартритом или анкилозирующим спондилитом, в доступных источниках научной литературы нам найти не удалось.

В настоящее время в мире появился еще один фактор риска развития АН – коронавирусная инфекция (COVID-19, coronavirus disease 2019). Это заболевание сопровождается васкулитом, может осложняться тромбозами сосудов различного калибра и требует терапии ГК у большинства пациентов, переносящих болезнь в среднетяжелой и тяжелой форме [86–91]. В мировой литературе только начинают появляться публикации о развитии АН во время или после перенесенного COVID-19 [92–96], однако уже сейчас описаны факторы риска (соответствуют характеристикам среднетяжелого и тяжелого течения болезни) развития АН после COVID-19 [97] и разработан протокол скрининга данного осложнения, основанный на определении кумулятивной дозы ГК [98, 99], что напрямую подтверждает актуальность данной проблемы и косвенно предупреждает о росте числа АН в мире [100].

К прочим факторам риска развития АН относят состояния после трансплантации внутренних органов, ВИЧ-инфекцию, болезнь Гоше, декомпрессионную болезнь, беременность.

Частота возникновения АН после трансплантации внутренних органов может достигать 20%, а основной причиной его развития является использование цитостатиков и ГК [101–104].

При ВИЧ-инфекции АН диагностируют с частотой 0,3–3,4/1000 человеко-лет. Однозначности в понимании причин появления АН у пациентов с ВИЧ-инфекцией нет, но предполагаются 4 возможных пути развития патологии: 1) повышение уровня АФА (до 60% пациентов с ВИЧ-инфекцией), которое может предрасполагать к агрегации тромбоцитов во внутрикостной сосудистой сети; 2) дефицит протеина S вследствие выработки антител против него, который может приводить к развитию тромбозов во внутрикостной сосудистой сети; 3) вирус-ассоциированный васкулит; 4) гиперлипидемия вследствие приема ингибиторов протеаз, которая может приводить к жировой эмболии внутрикостных сосудов [52, 71, 105, 106].

Болезнь Гоше – это аутосомно-рецессивно наследуемая болезнь накопления глюкоцереброзида в печени, селезенке и костном мозге вследствие дефицита лизосомального фермента β-глюкоцереброзидазы. Первые симптомы чаще появляются во взрослом возрасте; течение заболевания медленно прогрессирующее. Кости поражаются в 70–100% случаев, наиболее частым проявлением болезни Гоше является АН или инфаркт костного мозга [107, 108].

Декомпрессионная болезнь развивается вследствие попадания пузырьков газа в сосудистое русло, что приводит к различным неврологическим или мышечно-скелетным симптомам. Заболевание развивается при полете в негерметичном самолете либо после быстрого подъема с глубины при плавании с аквалангом [109]. Большинство симптомов декомпрессионной болезни может быть сведено к минимуму или купировано за счет рекомпрессии в камере гипербарической оксигенации, но имеется высокий риск развития отдаленных осложнений [110–112]. АН является одним из них и обусловлен попаданием пузырьков газа в артериальные сосуды длинных трубчатых костей и снижением или полным прекращением тока крови в локальной области кости. По данным литературного обзора, частота развития АН при декомпрессионной болезни составляет от 2 до 100% [109].

В мировой литературе описаны единичные случаи развития АН во время беременности [113–116]. Очагом поражения являются ГБК (одно-, либо двустороннее поражение). АН ГБК развивались в 3-м триместре беременности. Причинами развития патологии предположительно могут быть сдавление общей подвздошной вены под весом развивающегося плода и применение овариальных стимуляторов, которые оказывают побочное действие (развитие гиперкоагуляции и повышенной вязкости крови). Рассматривается и возможность развития АН в результате гормональных нарушений. Во время беременности может происходить гиперплазия паращитовидных желез и продукция эстрогена и прогестерона плацентой с дестабилизацией эндогенных липопротеинов плазмы и метаболизма липидов в печени и развитием гиперлипидемии и жировой эмболии сосудов, питающих кость. При беременности также увеличивается активность коры надпочечников и уровень ГК, который почти в три раза выше по сравнению с таковым у небеременных женщин [114–116].

Несмотря на столь широкий спектр известных факторов риска, до 20% случаев развития АН остаются идиопатическими [117].

В настоящее время известно много состояний и заболеваний, способных привести к развитию АН. Столь высокая частота идиопатического АН связана с тем, что в большинстве исследований авторы довольствуются учетом только широко известных факторов риска (прием ГК, алкоголя, курение, гиперлипидемия), игнорируя все остальные, описанные в данной статье. Вероятно, при более детальном обследовании пациентов число идиопатических АН существенно снизится. Отметим, что ни один из известных факторов риска не приводит к развитию АН в 100% случаев, а следовательно, не может считаться причиной развития АН.

IV. Патогенез АН

На сегодняшний день учеными рассматриваются несколько возможных путей развития АН: сосудистые (тромбоз артериальный или венозный; сужение просвета сосуда при васкулитах, в том числе при COVID-19; разрыв сосуда при переломе или вывихе), связанные с приемом ГК и употреблением алкоголя, эмболия (жировая или пузырьками газа) [3, 7, 8, 10, 43–46, 48, 117–119].

В основе сосудистой теории лежит локальное нарушение кровообращения в субхондральном отделе кости, которое является следствием разных причин, приводящих к хронической или острой ишемии (рис. 1) [10].

F. Chandler в 1948 г. назвал развитие АН ГБК в результате ишемии костной ткани «коронарной болезнью тазобедренного сустава» [120]. Формирование очага АН происходит не одномоментно. Так, при острой ишемии первыми погибают наиболее чувствительные к аноксии гемопоэтические клетки (через 6–12 часов). Далее, в течение 12–48 часов гибнут остеоциты, остеобласты и остеокласты. Последними погибают адипоциты костного мозга, способные выживать в условиях аноксии до 2–5 дней [121–126]. В большинстве случаев АН развивается вследствие прекращения кровотока по терминальным артериальным сосудам, не имеющим коллатералей (при этом чем больше диаметр сосуда, тем обширнее площадь очага АН). При неполном перекрытии просвета питающего сосуда в пораженном участке кости развивается хроническая ишемия (отсутствие достаточной оксигенации и насыщения питательными веществами для продолжения адекватной жизнедеятельности всех клеток, расположенных в данном участке), завершающаяся дегенеративными изменениям в нем (часть клеток костной ткани погибают под воздействием гипоксии и окислительного стресса [127, 128], ослабляется локальная архитектоника костных балок).

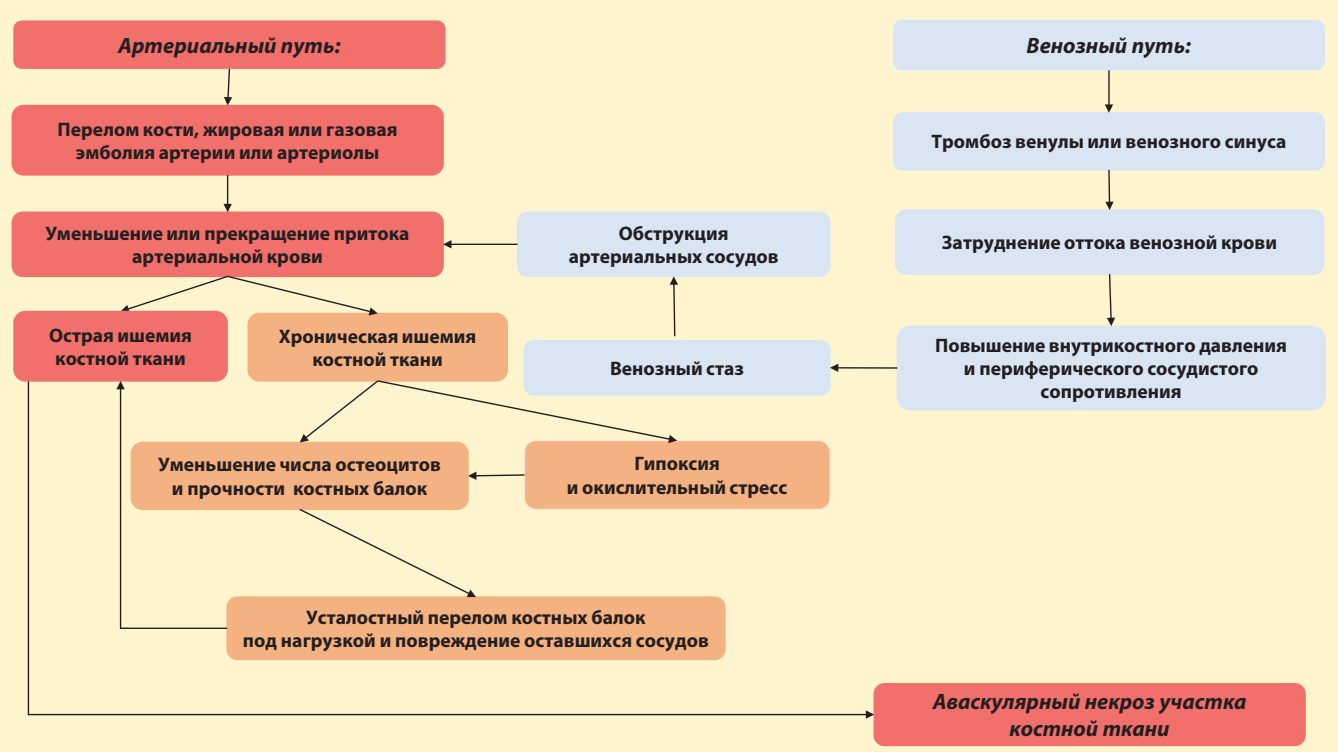


Рис. 1. *Схема сосудистой теории развития аваскулярного некроза*

Выраженность дегенеративных изменений и возможности репаративных процессов зависят от степени сосудистой недостаточности и развития коллатерального кровообращения в пораженном участке кости [43, 120]. Наличие функционирующих кровеносных сосудов вдоль костных балок играет важную роль в ремоделировании, поскольку без их прорастания в область гибели кости невозможно замещение погибших клеток на живые [129, 130]. Однако восстановительные процессы в кости занимают длительное время (недели, месяцы) [131], и под влиянием обычной для пациента физической нагрузки в не успевшей адаптироваться к нагрузкам кости происходят усталостные микропереломы ослабленных костных балок. При этом травмируются оставшиеся питающие кость сосуды (подтверждено гистологическими данными о наличии геморрагий в очаге АН [3, 132–134]), что замыкает порочный круг, усугубляя ишемию до критической [120].

Другим вариантом сосудистого патогенеза является тромбоз венозных синусоидов и венул [135, 136]. По результатам гистологических исследований срезов ГБК, в которых произошел АН, были выявлены тромбозы венул и их сдавление снаружи фиброзной тканью [136]. Авторы отмечают, что увеличение в объеме экстраваскулярной внутрикостной ткани костного мозга является одним из ключевых механизмов развития АН, поскольку приводит к повышению внутрикостного давления и сдавлению внутрикостных сосудов с развитием ишемии [136, 137]. Вслед за компрессией синусоидальной системы и венозного стаза (за счет блокирования оттока крови) и сдавлением сосудов (не обязательно) извне увеличенными в размере адипоцитами и фиброзной тканью возрастает периферическое сосудистое сопротивление. Это приводит к обструкции артериальных сосудов (нарушению питания) и существенному замедлению тока крови [136, 138–143]. Формирующийся отек еще больше увеличивает внутрикостное давление, поскольку кость не способна к растяжению (теория «компартмент-синдрома» [144, 145]). Таким образом замыкается порочный круг и далее повторяются этапы артериального патогенеза АН.

Другие механизмы развития АН связаны с терапией ГК (рис. 2).

Известно, что ГК влияют непосредственно на остеобласты и остеокласты, эндотелиоциты, коагуляционное звено и метаболизм липидов [7, 8, 10, 44, 46, 119, 146]. В отношении развития АН эффекты ГК могут иметь самостоятельное значение либо дополнять друг друга.

Подавление способности к самообновлению кости является одним из ключевых механизмов развития АН при терапии ГК [7, 8, 46, 119, 147–157]. Замедление замещения мертвых клеток кости новыми может способствовать появлению остеопороза и АН. Механизм воздействия ГК на костную ткань заключается в нарушении дифференцировки и стимуляции апоптоза остеобластов, остеоцитов и остеокластов, подавлении продукции их предшественников, увеличении продолжительности жизни остеокластов и уменьшении формирования костного матрикса [8, 147, 149–152]. В результате ремоделирование кости замедляется, преобладают процессы деструкции (истончение костных трабекул, снижение МПК, увеличение размера пор в губчатой кости). При этом уменьшение числа остеокластов приводит к замедлению процессов костного обмена, а уменьшение количества остеобластов – к истончению костных трабекул [8]. Такой путь формирования АН реализуется за счет естественной гибели костных клеток и постепенного формирования микропереломов ослабленных трабекул в локальном участке кости под нагрузкой [153–157], что приводит к повреждению проходящих между ними сосудов. Фактически формирование очага АН происходит дальше по артериальному пути.

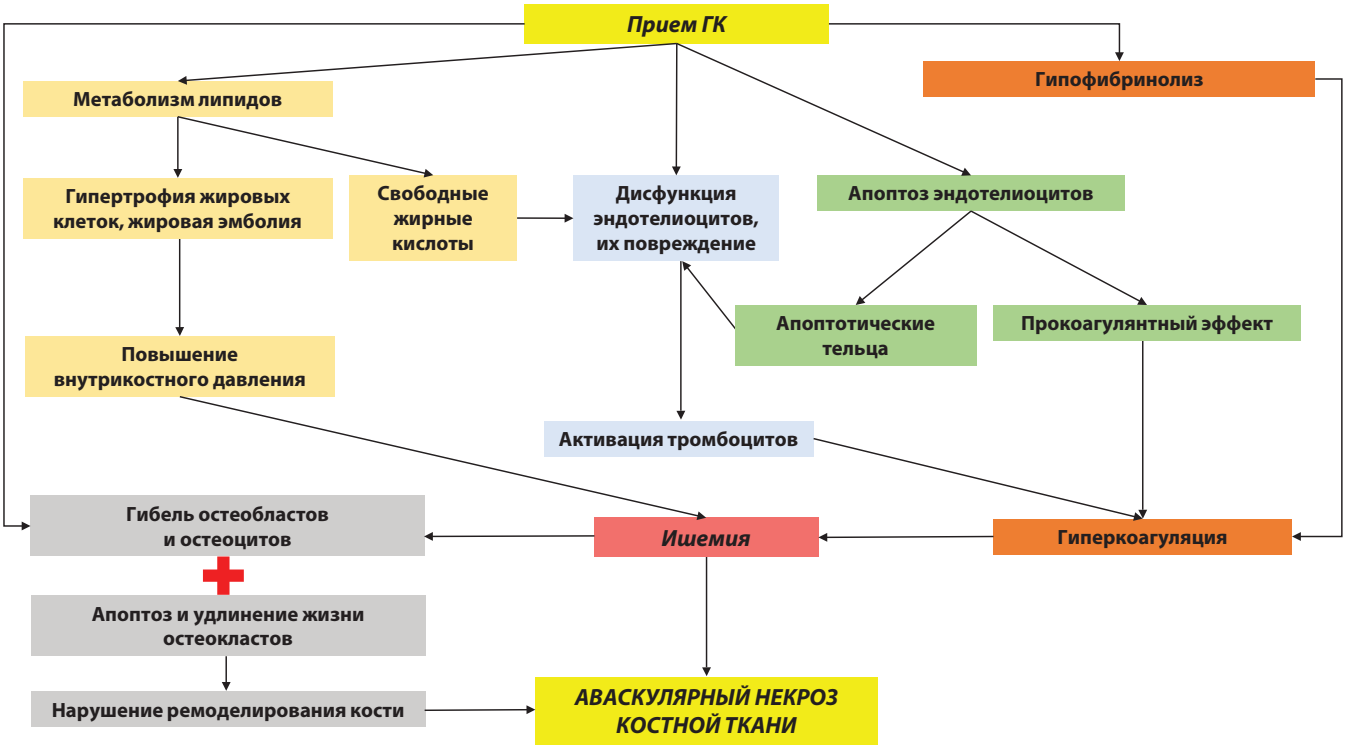


Рис. 2. *Общая схема развития аваскулярного некроза вследствие терапии глюкокортикоидами*

Другой механизм развития АН вследствие терапии ГК – сочетание повреждения эндотелия сосудов, уменьшения фибринолиза и стимуляции гиперкоагуляции, которые приводят к нарушению кровообращения в локальном участке кости [7, 8, 43, 147, 158–180].

Эндотелиоциты участвуют в регуляции ширины просвета сосудов, высвобождая различные медиаторы (вазоконстрикторы и вазодилататоры), в обновлении внутренней оболочки сосудов и росте капилляров, в активации и ингибировании активности остеобластов и остеокластов, синтезируют факторы роста и свободные радикалы [130, 160–165]. Ключевым медиатором, способствующим дилатации просвета сосуда, является оксид азота (NO). В исследованиях, посвященных реперфузии после ишемии, обнаружено, что высвобождение эндотелиальными клетками NO приводит к расслаблению гладкомышечной мускулатуры сосудов [166–168]. При длительном лечении ГК или их приеме в высоких дозах усиливается и преобладает выработка эндотелиоцитами активных форм кислорода (супероксид, гидроксильные радикалы, перекись водорода). Супероксиды связывают NO быстрее супероксиддисмутазы, вследствие чего доступность NO для высвобождения в просвет сосуда резко снижается. В результате релаксация гладкомышечной мускулатуры сосудистых стенок происходит реже, преобладают спазм и сужение просвета сосудов [168–170], усиливается периферическое сосудистое сопротивление [168, 171, 172]. ГК оказывают прямое негативное действие на сосудистую стенку за счет способности повреждать транскпиптомы эндотелиоцитов сосудов, уменьшения числа клеток-предшественников эндотелиоцитов и ослабления их функции [173, 174]. Доказано, что применение ГК в высоких дозах приводит к снижению подвижности и апоптозу эндотелиоцитов сосудистой стенки [175–177]. В сочетании с усилением периферического сосудистого сопротивления это ведет к подавлению роста и регенерации капилляров, дегенерации существующих капилляров, а следовательно, неизбежно завершается постепенным уменьшением площади сосудистого русла [178, 179]. Формирование апоптотических телец эндотелиоцитов приводит к воспалению и дисфункции внутренней оболочки сосудов, активирует тромбоциты и стимулирует их адгезию к сосудистой стенке, предрасполагая к формированию тромбов [158, 180].

Помимо повреждения эндотелия, ГК подавляют активность тканевого плазминогена за счет повышения содержания в плазме крови антигена ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1). Это снижает фибринолитическую активность и способствует развитию гиперкоагуляции, что на фоне повышенной адгезии к измененной сосудистой стенке увеличивает риск развития тромбозов [147, 158, 181].

Другим важным эффектом ГК является подавление ангиогенеза [8, 43, 182–186]. Доказано, что ГК подавляют синтез сосудистого эндотелиального фактора роста и активность миофибробластических клеток, участвующих в формировании капиллярной сети за счет продуцирования факторов роста и коллагена [182–186].

Способность влиять на метаболизм липидов считается ключевой в развитии АН, индуцированного ГК [7, 8, 44, 146, 147] и создает условия для развития ишемии по трем возможным путям. Первый путь связан с изменением под влиянием ГК дифференцировки стволовых клеток костного мозга из остеобластов в адипоциты за счет усиления экспрессии генов фактора транскрипции адипоцитов и подавления экспрессии генов факторов транскрипции остеобластов [187, 188]. Так уменьшается пул остеобластов и снижается регенераторный потенциал костной ткани. Одновременно жировые включения накапливаются внутри остеоцитов и, постепенно увеличиваясь в размере, приводят к импинджменту ядра, разрыву клеточной мембраны и их гибели [7, 189–192], что уменьшает количество существующих костных клеток и ослабляет структуру кости, предрасполагая к микропереломам костных балок под нагрузкой. Второй путь, ведущий к развитию АН, заключается в усилении адипогенеза костной тканью с накоплением в костном мозге адипоцитов и увеличением их в размере, сдавлением ими внутрикостных сосудов и вторичным повышением внутрикостного давления [44, 192–194]. При этом размер адипоцита имеет прямую связь с повышением внутрикостного давления и снижением внутрикостного кровотока [195, 196]. В ответ на повышение внутрикостного давления нарастает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшается число функционирующих капилляров и развивается венозный стаз (венозный путь развития АН) [7, 8, 44, 197]. Этот путь также сопряжен с повышением концентрации триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в плазме крови [198, 199]. Капли (глобулы) свободных жирных кислот, циркулируя по сосудистому руслу, осаживаются на поверхности сосудистых синусоидов [188], где могут связывать переносимый кровью кальций, образуя нерастворимые соединения («мыла»), что приводит к эмболии мелких внутрикостных сосудов [8, 189, 200]. Третий путь связан с гибелью адипоцитов и высвобождением из них жидкого жира, тромбопластина и других вазоконстрикторов, которые, попадая в кровоток, воздействуют на клетки эндотелия, способствуя развитию состояния гиперкоагуляции [200].

Вышеописанные пути развития АН характерны и для гиперлипидемии, не связанной с приемом ГК.

Патогенез развития АН, индуцированного алкоголем, аналогичен таковому при использовании ГК и складывается из ингибирования пролиферации и дифференциации остеобластов, апоптоза остеоцитов, стимуляции адипогенеза взамен остеобластогенеза, увеличения числа и размера жировых клеток в костном мозге, увеличения концентрации триглицеридов и холестерина в плазме крови [3, 10, 201–204].

Существует также теория «множественных повреждений костной ткани» (multi-hit theory), или теория «накопления клеточного стресса» [3, 7, 8, 205, 206], согласно которой, какой-либо один из вышеприведенных механизмов не способен приводить к развитию АН, и для этого необходимо воздействие на кость по нескольким возможным патогенетическим путям. Данная теория предложена J.E. Kenzora в 80-х годах XX века и основана на том, что, несмотря на активацию всех патогенетических путей развития АН при терапии ГК, заболевание развивается не у всех пациентов, получающих гормональную терапию. В данной концепции ГК рассматриваются как «последняя капля», перегружающая чашу весов жизни и смерти остеоцитов, которые исходно были подвержены воздействию других факторов риска. Предел выносливости остеоцитов в каждом случае индивидуален и, по всей видимости, обусловлен генетической предрасположенностью к повреждению известными факторами риска либо способностью противодействовать им [205].

Рис. 3. *Механизм развития коллапса: АН – аваскулярный некроз; ОА – остеоартрит*

Следовательно, причиной развития АН является острое нарушение локального кровообращения в кости, которое может осуществляться по одному или нескольким патогенетическим путям и зависит от имеющихся у каждого пациента факторов риска.

Процессы, ведущие к коллапсу, развиваются в репаративной фазе заболевания (рис. 3).

Первые гистологические признаки сформировавшегося АН можно обнаружить через 24–72 часа после прекращения кровоснабжения участка кости [121–123]. Ключевым признаком состоявшегося АН является не потеря метаболической активности и распад ядер в остеоцитах (может длиться от 48 часов до 4 недель), а наличие внутрикостно-мозговых кровоизлияний (разной давности), потеря кроветворных элементов, потеря ядер адипоцитами и микровезикулярное жировое изменение адипоцитов костного мозга [121, 206]. Гибель клеток сопровождается разрывом их мембран и высвобождением во внеклеточный матрикс внутриклеточной жидкости и лизосом. Это приводит к усилению ацидоза, начавшегося при ишемии до гибели клеток, развитию отека и асептического воспаления в области некротизированной ткани. При гибели адипоцитов высвобождаются свободные жирные кислоты, вступающие в биохимическое взаимодействие с внеклеточным кальцием и образующие нерастворимые мыла, уплотняя очаг АН [10, 207, 208], что в дальнейшем препятствует врастанию сосудов и замедляет репаративные процессы. Гибель остеоцитов становится заметной со временем (через 4–6 недель) и проявляется гистологически формированием пустых лакун в костных трабекулах [207].

Врастание эндотелиальных клеток в очаг АН из окружающей его здоровой костной ткани и формирование новой капиллярной сети в костномозговом пространстве между мертвыми костными трабекулами является началом процесса репарации [207, 208]. Одновременно с формированием нового капиллярного русла в очаг АН начинают мигрировать недифференцированные (прогениторные) мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и фибробласты. Далее, в результате дифференцировки мононуклеарных клеток, появляются остеокласты, а из МСК – остеобласты [49, 130, 208]. На данном этапе гибель разного типа клеток костной ткани в разных участках очага АН в разное время и ограниченный контакт его поверхности со здоровой костью приводят к неравномерности процесса репарации внутри очага АН и закладывают патогенетическую основу для формирования коллапса.

Патогенез развития коллапса заключается в преобладании процессов резорбции в очаге АН и формировании на границе здоровой и мертвой кости [209, 210]. Так, по периферии очага АН, контактирующей со здоровой костью, развивается гиперемия и происходит прорастание фиброзноваскулярной ткани, МСК и фибробластов в очаг АН (в том числе со стороны опорной кортикальной пластинки). Неравномерное прорастание капиллярного русла в очаг АН приводит к естественной резорбции остеокластами мертвой костной ткани в участках, где капилляры есть, и к ее отсутствию в участках, где капилляров еще нет. В результате в зоне резорбции происходит структурная деградация мертвой губчатой кости с формированием кист [211–213], уменьшением толщины костных трабекул, снижением МПК в сравнении с прилегающей к зоне некроза здоровой губчатой костью, что было верифицировано при помощи микрокомпьютерной томографии и гистологически [214]. Параллельно начинается процесс формирования остеобластами новой костной ткани взамен резорбированной мертвой. Поскольку исходно резорбируется мертвая кость на границе со здоровой, то формирование новой кости в этой зоне сопряжено с утолщением и уплотнением трабекул здоровой губчатой кости в сравнении с вышележащей вновь сформированной

и нижележащей здоровой костью. Так формируется склеротический ободок (демаркационная линия) [209], который можно увидеть на рентгенограммах и МРТ по периферии очага АН [125, 215]. Его наличие служит признаком фазы необратимых изменений костной ткани [125]. Склеротический ободок поддерживает кортикальную пластинку при передаче напряжений во время нагрузки, но препятствует дальнейшему прорастанию сосудов в очаг АН и создает концентрацию напряжений на ремоделируемом участке кости [213]. При этом вновь образованные трабекулы обладают худшими механическими свойствами в сравнении с еще не резорбированной мертвой костью и склеротическим ободком [216, 217]. Одновременно с этими процессами продолжается дальнейшее замещение глубжележащей некротизированной кости, что дополнительно ослабляет трабекулярную структуру внутри очага АН за счет формирования кист, наличие которых статистически значимо ассоциируется с развитием коллапса [213, 218].

В итоге при повторяющейся нагрузке новые костные трабекулы испытывают компрессирующее напряжение (сжатие) между более плотными участками костной ткани, что завершается их усталостным переломом. Это подтверждается гистологическими данными о наличии перелома костных трабекул между ободком склероза и нерезорбированной костью очага АН [219, 220]. Эти данные были также подтверждены результатами анализа конечных элементов при помощи компьютерной томографии. Было установлено, что напряжение равномерно распределялось по поверхности головки бедра через некротизированную кость без склеротических изменений и коллапса. Напротив, при формировании склеротических изменений напряжение концентрировалось вдоль утолщенных костных трабекул на границе склеротического ободка и соответствовало области разрушения новых костных трабекул (область концентрации напряжений [221, 222]). Усталостный перелом вновь образованных костных балок приводит к повреждению капиллярной сети, благодаря которой они образовались, что замыкает порочный круг: репарация далее продолжаться не может, а оставшиеся остеокласты разрушают сломанные новые костные трабекулы. Так происходит накопление микроповреждений, которые со временем становятся видимыми на рентгенограммах в виде субхондральных переломов [223, 224].

Отметим также роль площади поражения и расположения очага АН. Известно, что чем больше площадь поражения АН, тем быстрее развивается коллапс [225, 226], особенно если верхушкой очага АН является опорная кортикальная пластинка, а не субхондральная губчатая кость. Ранее было доказано, что наличие склеротического ободка между суставной поверхностью и очагом АН оказывает защитное действие, препятствуя коллапсу [227, 228], в том числе при неполном контакте с субхондральной опорной кортикальной пластинкой [216, 229].

Таким образом, начало коллапса спровоцировано очаговой концентрацией напряжений на стыке утолщенных склеротических и нерезорбированных некротизированных трабекул и кумулятивным эффектом усталостных микропереломов в перестроечной зоне очага АН в результате слабости вновь образованных трабекул репаративной зоны. Переломы костных трабекул в репаративной зоне характеризуются обилием фиброзной и хрящевой ткани и имеют обычный вид несросшихся, нестабильных переломов [230].

По достижении критического уровня усталостных переломов в трабекулах ремоделируемой зоны наступает следующий этап прогрессирования коллапса. Он связан с нарушением передачи нагрузки от трабекул губчатой кости к субхондральной опорной кортикальной пластинке, вследствие чего увеличивается концентрация напряжений по краям очага АН [231]. Это приводит к усилению напряжений на изгиб (деформацию) в опорной кортикальной пластинке при осевой нагрузке. Чем больше площадь очага АН, тем большее плечо нагрузки будет воздействовать на кортикальную пластинку. И чем ниже МПК, тем меньше становится нагрузка, способная приводить к деформации опорной кортикальной пластинки [231]. Также на математической модели было продемонстрировано увеличение пиковых напряжений на суставной поверхности над очагом АН в случае, когда снижалась площадь передачи напряжений от осевой нагрузки через очаг АН на суставную поверхность (усталостный перелом трабекул губчатой кости), и при увеличении очага АН в размере [232]. Вслед за коллапсом вновь образованных трабекул губчатой кости и опорной кортикальной пластинки очень быстро развивается вторичный ОА пораженного сустава [233].

Таким образом, основные события в патогенезе АН, ведущие к коллапсу и развитию вторичного ОА, происходят в репаративной фазе заболевания и связаны с особенностями ремоделирования костной ткани. Коллапс не происходит одномоментно и требует длительной повторяющейся нагрузки, которая постепенно приводит к усталостному перелому вновь образованных костных трабекул, а затем опорной кортикальной пластинки, что оставляет окно терапевтических возможностей для успешного лечения АН. Перспективные методы лечения АН должны быть направлены на купирование ишемии, если это возможно, а во всех остальных случаях – на профилактику усталостного перелома вновь образованных костных трабекул и предотвращение коллапса.

V. Заключение

На основании представленного выше описания патогенеза можно предложить следующее определение АН, которое, с нашей точки зрения, исчерпывающе и точно характеризует данную патологию. АН – болезнь, развивающаяся под влиянием различных причин, приводящих к острой ишемии и гибели клеток локального участка кости, которая вследствие ограниченных возможностей ремоделирования осложняется коллапсом с развитием вторичного ОА пораженного сустава.

Эпидемиология АН в настоящее время, по данным мировой литературы, хорошо изучена, однако в РФ выполнено лишь одно исследование. Целесообразно проведение популяционного исследования распространенности АН в РФ, в котором учитывались бы все известные причины развития заболевания, его локализации и стадии, на которых оно было диагностировано.

Знание факторов риска помогает понять, по какому пути развивается патогенез АН в каждом конкретном случае, что может помочь оптимизировать подходы к консервативному лечению АН, диагностированного на ранних стадиях. В современном мире, где известно огромное количество факторов риска, число случаев идиопатического АН должно стремительно сокращаться. Разумеется, выявление имеющихся у каждого конкретного пациента факторов риска

напрямую зависит от знаний каждого конкретно взятого специалиста, занимающегося лечением АН. В данной статье приведены далеко не все заболевания, требующие терапии ГК. Однако факт приема ГК требует от докторов повышенного внимания к появлению боли в суставах у таких пациентов и настороженности в отношении развития АН.

Учитывая особенности патогенеза, перспективными стадиями для сустав-сберегающего лечения АН являются ишемическая и репаративная, до появления микропереломов вновь образованных костных балок (1–2-я стадии).

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. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: Findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int*. 2009;21(4):569-577. doi: 10.1007/s00198-009-1003-1
2. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int*. 2019;30(5): 965-973 doi: 10.1007/s00198-018-04826-2
3. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(2):94-124. doi: 10.1053/sarh.2002.33724b
4. Торгашин АН, Родионова СС, Шумский АА, Макаров МА, Торгашина АВ, Ахтямов ИФ, и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):637-645. [Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF, et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6): 637-645 (In Russ.).]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-637-645
5. Ильиных ЕВ, Барскова ВГ, Лидов ПИ, Насонов ЕЛ. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. *Современная ревматология*. 2013;1:17-24. [Ilyinykh EV, Barskova VG, Lidov PI, Nasonov EL. Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;1:17-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2362
6. Шостак НА, Демидова НА, Кондрашов АА, Андрияшкина ДЮ, Ратьев АП, Аветисян ГР, и др. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: патогенетические аспекты, клиническая и инструментальная картина (часть 1). *Лечебное дело*. 2021;2:4-16. [Shostak NA, Demidova NA, Kondrashov AA, Andriyashkina DYu, Ratiev AP, Avetisyan GR, et al. Osteonecrosis of femoral head not associated with trauma: Pathogenetic aspects, clinical and instrumental picture (part 1). *Lechebnoe delo*. 2021;2:4-16 (In Russ.).] doi: 10.24412/2071-5315-2021-12326
7. Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun*. 2020;110:102460. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460
8. Powell C, Chang C, Gershwin ME. Current concepts on the pathogenesis and natural history of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;41(1):102-113. doi: 10.1007/s12016-010-8217-z
9. Антонов АВ, Воловик ВЕ. Асептический некроз головки бедренной кости: этиопатогенез, ранняя диагностика и лечение. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(6):60-67. [Antonov AV, Volovik VE. Early diagnosis and treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(6):60-67 (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.9
10. Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*. 2012;2012:601763. doi: 10.1155/2012/601763
11. Коваленко АН, Ахтямов ИФ. Этиология и патогенез асептического некроза головки бедренной кости. *Гений ортопедии*. 2010;2:138-144. [Kovalenko AN, Akhtiamov IF. Etiology and pathogenesis of femoral head aseptic necrosis. *Genij Ortopedii*. 2010;2:138-144 (In Russ.)].
12. Petrigliano FA, Lieberman JR. Osteonecrosis of the hip: Novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;465:53-62. doi: 10.1097/BLO.0b013e3181591c92
13. Dima A, Pedersen AB, Pedersen L, Baicus C, Thomsen RW. Association of common comorbidities with osteonecrosis: A nationwide population-based case–control study in Denmark. *BMJ Open*. 2018;8:1-6. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020680
14. Arbab D, König DP. Atraumatic femoral head necrosis in adults – Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:31-38. doi: 10.3238/arztebl.2016.0031
15. Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the chinese population: Results from a nationally representative survey. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(21):2843-2850. doi: 10.4103/0366-6999.168017
16. Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):278-281. doi: 10.3109/14397595.2014.932038
17. Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: A nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty*. 2009;24(8):1178-1183. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.022
18. Мустафин РН. Аваскулярный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(2):100-107. [Mustafin RN. Avascular necrosis of femoral head in the Republic of Bashkortostan: A clinical and epidemiological study. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):100-107 (In Russ.)]. doi: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107
19. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation in osteonecrosis of the femoral head. *IJO*. 2009;43(1):17-21. doi: 10.4103/0019-5413.45319
20. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Смирнов АВ, Владимиров СА, Мирович ОВ, Божьева ЛА, и др. Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза. *Современная ревматология*. 2013;2:32-36. [Barskova VG, Ilyinykh EV, Smirnov AV, Vladimirov SA, Mirovich OV, Bozhyeva LA, et al. Osteonecrosis. Part 2. The clinical picture and diagnosis of avascular necrosis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;2:32-36 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-2378
21. Badar T, Shetty A, Bueso-Ramos C, Cortes J, Konopleva M, Borthakur G, et al. Bone marrow necrosis in acute leukemia: Clinical characteristic and outcome. *Am J Hematol*. 2015;90(9):769-773. doi: 10.1002/ajh.24074
22. Umans H, Haramati N, Flusser G. The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis. *Magnetic Resonance Imaging*. 2000;18:255-262. doi: 10.1016/s0730-725x(99)00137-x
23. Swiontkowski MF, Winquist RA, Hansen ST. Fractures of the femoral neck in patients between the ages of twelve and forty-nine years. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66:837-846. doi: 10.2106/00004623-198466060-00003
24. Protzman RR, Burkhalter WE. Femoral neck fractures in young adults. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:689-695.

25. Kofoed H. Femoral neck fractures in young adults. *Injury*. 1982;14: 146-150. doi: 10.1016/0020-1383(82)90049-3
26. Ghayoumi P, Kandemir U, Morshed S. Evidence based update: Open versus closed reduction. *Injury*. 2015;46:467-473. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.011
27. Adelaar RS, Madrian JR. Avascular necrosis of the talus. *Orthop Clin North Am*. 2004;35:383-395. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.010
28. Dodd A, Lefaivre KA. Outcomes of talar neck fractures: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2015;29:210-215. doi: 10.1097/BOT.0000000000000297
29. Beeres FJP, Hallensleben NDL, Rhemrev SJ, Goslings JC, Oehme F, Meylaerts SAG, et al. Plate fixation of the proximal humerus: An international multicentre comparative study of postoperative complications. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(12):1685-1692. doi: 10.1007/s00402-017-2790-z
30. Falez F, Papalia M, Greco A, Teti A, Favetti F, Panegrossi G, et al. Minimally invasive plate osteosynthesis in proximal humeral fractures: One-year results of a prospective multicenter study. *Int Orthop*. 2016;40(3):579-585. doi: 10.1007/s00264-015-3069-z
31. Neviaser AS, Hettrich CM, Dines JS, Lorich DG. Rate of avascular necrosis following proximal humerus fractures treated with a lateral locking plate and endosteal implant. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131:1617-1622. doi: 10.1007/s00402-011-1366-6
32. Belayneh R, Lott A, Haglin J, Konda S, Zuckerman JD, Egol KA. Osteonecrosis after surgically repaired proximal humerus fractures is a predictor of poor outcomes. *J Orthop Trauma*. 2018;32(10):e387-e393. doi: 10.1097/BOT.0000000000001260
33. Brahme SK, Fox JM, Ferkel RD, Friedman MJ, Flannigan BD, Resnick DL. Osteonecrosis of the knee after arthroscopic surgery: Diagnosis with MR imaging. *Radiology*. 1991;178(3):851-853. doi: 10.1148/radiology.178.3.1994431
34. Meringolo R, Navarra M, Mosca M, Ponziani L, Di Caprio F. Postarthroscopy osteonecrosis of the knee: Current concepts. *Joints*. 2017;5(4):229-236. doi: 10.1055/s-0037-1608666
35. Santori N, Condello V, Adriani E, Mariani PP. Osteonecrosis after arthroscopic medial meniscectomy. *Arthroscopy*. 1995;11(02):220-224. doi: 10.1016/0749-8063(95)90071-3
36. Pruès-Latour V, Bonvin JC, Fritschy D. Nine cases of osteonecrosis in elderly patients following arthroscopic meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1998;6(03):142-147. doi: 10.1007/s001670050090
37. Cetik O, Cift H, Comert B, Cirpar M. Risk of osteonecrosis of the femoral condyle after arthroscopic chondroplasty using radiofrequency: A prospective clinical series. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008;17(1):24-29. doi: 10.1007/s00167-008-0604-0
38. Pape D, Seil R, Anagnostakos K, Kohn D. Postarthroscopic osteonecrosis of the knee. *Arthroscopy*. 2007;23(04):428-438. doi: 10.1007/s00132-008-1303-8
39. Yao L, Stanczak J, Boutin RD. Presumptive subarticular stress reactions of the knee: MRI detection and association with meniscal tear patterns. *Skeletal Radiol*. 2004;33(05):260-264. doi: 10.1007/s00256-004-0751-4
40. Fukuda Y, Takai S, Yoshino N, Murase K, Tsutsumi S, Ikeuchi K, et al. Impact load transmission of the knee joint-influence of leg alignment and the role of meniscus and articular cartilage. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2000;15(7):516-521. doi: 10.1016/s0268-0033(00)00013-9
41. Jones RS, Keene GC, Learmonth DJ, Bickerstaff D, Nawana NS, Costi JJ, et al. Direct measurement of hoop strains in the intact and torn human medial meniscus. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1996;11(5):295-300. doi: 10.1016/0268-0033(96)00003-4
42. Rozbruch SR, Wickiewicz TL, DiCarlo EF, Potter HG. Osteonecrosis of the knee following arthroscopic laser meniscectomy. *Arthroscopy*. 1996;12(02):245-250. doi: 10.1016/s0749-8063(96)90022-5
43. Kerachian MA, Harvey EJ, Cournoyer D, Chow TYK, Seguin C. Mini-review avascular necrosis of the femoral head: Vascular hypotheses. *Endothelium*. 2006;13:237-244. doi: 10.1080/10623320600904211
44. Wang A, Ren M, Wang J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: A systematic review of the literature. *Gene*. 2018;671:103-109. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.091
45. Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: An update. *Int J Care Injured*. 2016;47S6:S16-S26. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30835-X
46. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*. 2012;41:183-190. doi: 10.1007/s12020-011-9580-0
47. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-dose corticosteroid use and risk of hip osteonecrosis: Meta-analysis and systematic literature review. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036
48. Weldon D. The effects of corticosteroids on bone: Osteonecrosis (avascular necrosis of the bone). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:91-98. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60159-7
49. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;234:115-123. doi: 10.1097/00003086-198809000-00021
50. Jacobs B. Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;130:51-67. doi: 10.1097/00003086-197801000-00005
51. Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: An association with osteonecrosis of the femoral head. *Am J Orthop*. 1997;26:609-612.
52. Matos MA, Alencar RW, Matos SS. Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:31-34. doi: 10.1590/s1413-86702007000100009
53. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: Prospective study by MRI. *Lupus*. 2005;14(5):385-390. doi: 10.1191/0961203305lu2103oa
54. Glueck CJ, Freiberg RA, Boppana S, Wang P. Thrombophilia, hypofibrinolysis, the eNOS T-786C polymorphism, and multifocal osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am Vol*. 2008;90(10):2220-2229. doi: 10.2106/jbjs.g.00616
55. Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR. Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 2004;35(3):265-271. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.004
56. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos K. Genetic background of osteonecrosis: Associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res*. 2004;422:251-255. doi: 10.1097/01.blo.0000127921.13253.e3
57. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;334:43-56. doi: 10.1097/00003086-199701000-00007
58. Styles L, Vichinsky E. Core decompression in avascular necrosis of the hip in sickle-cell disease. *Am J Hematol*. 1996;52:103-107. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199606)52:2<103::AID-AJH6>3.0.CO;2-Y
59. Hammer M, Geier KA, Aksoy S, Reynolds HM. Perioperative care for patients with sickle cell who are undergoing total hip replacement as treatment for osteonecrosis. *Orthop Nurs*. 2003;22(6):384-397. doi: 10.1097/00006416-200311000-00004
60. Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(1):13-24. doi: 10.1385/criai:25:1:13
61. Qijiao W, Meng Z, Jianwen L, Shengli Z, Fei G, He L, et al. Antiphospholipid antibodies and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):923-932. doi: 10.1080/1744666X.2021.1925109
62. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: Prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus*. 2017;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012
63. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dancereau JV, Stevens MB. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1985;79:596-604. doi: 10.1016/0002-9343(85)90057-9

64. Rascu AK, Manger HG, Kraetsch JR, Kalden J, Manger B. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? *Lupus*. 1996;5:323-327. doi: 10.1177/096120339600500414
65. Hussein S, Suitner M, Béland-Bonenfant S, Baril-Dionne A, Vandermeer B, Santesso N, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1462-1476. doi: 10.3899/jrheum.170837
66. Zhu KK, Xu WD, Pan HF, Zhang M, Ni J, Ge FY, et al. The risk factors of avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Inflammation*. 2014;37(5):1852-1864. doi: 10.1007/s10753-014-9917-y
67. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 2004;35(3):259-263. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.003
68. Asherson RA, Jungers P, Liote F. Ischaemic necrosis of bone associated with the "lupus anticoagulant" and antibodies to cardiolipin. *Proceedings of the XIVth International Congress of Rheumatology (Sydney, Australia, May 19–25)*. 1985:373.
69. Asherson RA, Lioté F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta MA, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993; 20(2):284-288.
70. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop*. 1997;345:174-180. doi: 10.1097/00003086-199712000-00025
71. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):17-25. doi: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00008
72. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):353-365. doi: 10.1097/00005792-198911000-00003
73. Petri M. Muscosceletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: An update. *Arthritis Care Res*. 1995;8(3):137-145. doi: 10.1002/art.1790080305
74. Abraham RR, Meyerhoff JO. Does vasculitis alone cause AVN? A review of literature. *Rheumatol Int*. 2012;33(10):2671-2673. doi: 10.1007/s00296-012-2467-4
75. Jager M, Thorey F, Wild A, Voede M, Krauspe R. Osteonekrosen bei Morbus Adamantiades-Behcet: Diagnostik, Therapie und Verlauf. *Zeitschrift For Rheumatologie*. 2003;62(4):390-394. doi: 10.1007/s00393-003-0473-3
76. Atas N, Bitik B, Varan O, Babaoglu H, Tufan A, Haznedaroglu S, et al. Clinical characteristics of avascular necrosis in patients with Behçet disease: A case series and literature review. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):153-159. doi: 10.1007/s00296-018-4224-9
77. Zabinski SJ, Sculco TP, Dicarlo EF, Rivelis M. Osteonecrosis in the rheumatoid femoral head. *J Rheumatol*. 1998;25(9):1674-1680.
78. Van Vugt RM, Sijbrandij ES, Bijlsma JW. Magnetic resonance imaging of the femoral head to detect avascular necrosis in active rheumatoid arthritis treated with methylprednisolone pulse therapy. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(2):74-76. doi: 10.3109/03009749609069211
79. Boettcher WG, Bonfiglio M, Hamilton HR, Sheets RF, Smith K. Nontraumatic necrosis of the femoral head; Part 1 — Relation of altered homeostasis to etiology. *J Bone Joint Surg*. 1970;52A:311.
80. DeSeze S, Mazabraud A. La necrose parcellaire de la tete femorale. *Rev Rhum*. 1971;38:l.
81. Martinez-Cordero E. Avascular necrosis of bone in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1992;11(4):443-444. doi: 10.1007/bf02207216
82. Wilde AH, Mankin HJ, Rodman GP. Avascular necrosis of the femoral head in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1970;13(4):445-447. doi: 10.1002/art.1780130414
83. Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, et al. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: Prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2023-2028. doi: 10.1093/rheumatology/ker277
84. Tian L, Baek S-H, Jang J, Kim S-Y. Imbalanced bone turnover markers and low bone mineral density in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2018;42(7):1545-1549. doi: 10.1007/s00264-018-3902-2
85. Akamatsu Y, Mitsugi N, Hayashi T, Kobayashi H, Saito T. Low bone mineral density is associated with the onset of spontaneous osteonecrosis of the knee. *Acta Orthopaedica*. 2012;83(3):249-255. doi: 10.3109/17453674.2012.684139
86. Namiranian P, Razavi SZE, Karimi M, Ayati MH. Avascular necrosis in patients recovering from COVID-19. *Am J Med Sci*. 2021;362(3):331-332. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.018
87. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: An update. *Drugs*. 2020;80(15):1553-1562. doi: 10.1007/s40265-020-01377-x
88. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998
89. Dutch COVID & Thrombosis Coalition; Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M, Braken SJE, Burggraaf JLI, et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res*. 2021;199:143-148. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.019
90. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9
91. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019-1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
92. Agarwala SR. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19. *BMJ*. 2021;14:e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-24210
93. Sulewski A, Sieroń D, Szyluk K, Dąbrowski M, Kubaszewski Ł, Lukoszek D, et al. Avascular necrosis bone complication after active COVID-19 infection: Preliminary results. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1311. doi: 10.3390/medicina57121311
94. Angulo-Ardoy M, Ureña-Aguilera Á. Knee osteonecrosis after COVID-19. *Fam Pract*. 2021;38(Suppl 1):45-47. doi: 10.1093/fampra/cmab063
95. Панин МА, Петросян АС, Хаджихараламбус КХ, Бойко АВ. Остеонекроз головки бедренной кости после COVID-19: серия клинических наблюдений. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(1):110-117. [Panin MA, Petrosyan AS, Hadjicharalambous KK, Boiko AV. Avascular necrosis of the femoral head after COVID-19: A case series. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(1):110-117 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1687
96. Баракат МФ, Мельцер РИ. Асептический некроз костей как осложнение ковидной инфекции. *Sciences of Europe*. 2022;89:23-25. [Barakat M, Meltzer R. Aseptic bone necrosis as a complication of COVID infection. *Sciences of Europe*. 2022;89:23-25 (In Russ.)].
97. 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
98. Wenlong Li. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19. *J Orthop Translat*. 2021;31:1-9. doi: 10.1016/j.jot.2021.09.005
99. 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

100. Snowden GT, Clement ND, Zhang S, Xue Q, Simpson AHRW. Orthopaedic long COVID – The unknown unknowns. Are we facing a pandemic of avascular necrosis following COVID-19? *Bone Joint Res*. 2022;11(1):10-11. doi: 10.1302/2046-3758.111.BJR-2021-0505
101. Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A:2145-2151. doi: 10.2106/00004623-200212000-00004
102. Schoch OD, Speich R, Schmid C, Tschopp O, Russi EW, Weder W, et al. Osteonecrosis after lung transplantation: Cystic fibrosis as a potential risk factor. *Transplantation*. 2000;69(8):1629-1632. doi: 10.1097/00007890-200004270-00018
103. Lieberman JR, Roth KM, Elsissy P, Dorey FJ, Kobashigawa JA. Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. *J Arthroplasty*. 2008;23:90-96. doi: 10.1016/j.arth.2007.01.006
104. Jeon HJ, Kim H, Yang J. Bone disease in post-transplant patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):452-458. doi: 10.1097/med.0000000000000196
105. Monier P, McKown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1488-1492. doi: 10.1086/317503
106. Permpalung N, Ungprasert P, Summachiwakij S, Leeaphorn N, Knight EL. Protease inhibitors and avascular necrosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(2):93-95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.02
107. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine*. 2008;75(2):116-124. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.006
108. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher disease in bone: From pathophysiology to practice. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):996-1013. doi: 10.1002/jbmr.3734
109. Sharareh B, Schwarzkopf R. Dysbaric osteonecrosis. *Clin J Sport Med*. 2015;25(2):153-161. doi: 10.1097/jsm.0000000000000093
110. Barratt DM, Harch PG, Van Meter K. Decompression illness in divers: A review of the literature. *Neurologist*. 2002;8:186-202. doi: 10.1097/00127893-200205000-00005
111. Spira A. Diving and marine medicine review part II: Diving diseases. *J Travel Med*. 1999;6:180-198. doi: 10.1111/j.1708-8305.1999.tb00857.x
112. Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999;7:250-261. doi: 10.5435/00124635-199907000-00005
113. Pfeifer W. A case of unusual form and origin of bilateral symmetrical osteonecrosis of the femoral & humeral heads. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 1957;86:346-349.
114. Wood TJ, Hoppe DJ, Winemaker M, Adili A. Bilateral osteonecrosis of the femoral head during pregnancy following two corticosteroid injections: A case report and review of the literature. *Cureus*. 2016;8(4):e556. doi: 10.7759/cureus.55
115. Turgay T, Aydeniz A. Avascular necrosis of the bilateral femoral head with pregnancy: A case report. *Agri*. 2020;32(4):228-231. doi: 10.5505/agri.2018.59480
116. Hasegawa Y, Iwase T, Iwasada S, Kitamura S, Iwata H. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1999;119(1-2):112-114. doi: 10.1007/s004020050370
117. Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the hip: A primer. *Perm J*. 2019;23:18-100. doi: 10.7812/tpp/18-100
118. Zizic TM. Osteonecrosis. *Curr Opin Rheum*. 1991;3:481-489. doi: 10.1097/00002281-199106000-00023
119. Aaron RK, Voisinet A, Racine J, Ali Y, Feller ER. Corticosteroid-associated avascular necrosis: Dose relationships and early diagnosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1240:38-46. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06218.x
120. Chandler F. Coronary disease of the hip. *J Int Coll Surg*. 1949;11:34-36. doi: 10.1097/00003086-200105000-00002
121. Bauer TW, Stulberg BN. The histology of osteonecrosis and its distinction from histologic artifacts. In: *Bone Circulation and Vascularization in Normal and Pathological Conditions*. 1993;283-292.
122. James J, Steijn-Myagkaya GL. Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia. *J Bone Joint Surg Br*. 1986;68:620-624. doi: 10.1302/0301-620X.68B4.3733842
123. Jones JP, McCarty D. Osteonecrosis. In: *Arthritis and Allied Conditions*. 1985;1356-1373.
124. Kenzora JE. Osteonecrosis. In: *Textbook of rheumatology*. Philadelphia:WB Saunders;1981:1755-1782.
125. Imhof H, Breitenseher M, Trattnig S, Kramer J, Hofmann S, Plenk H, et al. Imaging of avascular necrosis of bone. *Eur Radiol*. 1997;7(2):180-186. doi: 10.1007/s003300050131
126. Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, Orriss IR, Behar J, Arnett TR. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts. *Exp Cell Res*. 2006;312(10):1693-1702. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.02.007
127. Kim TH, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Kim HL, et al. Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(9):1060-1066. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.004
128. Ichiseki T, Ueda Y, Katsuda S, Kitamura K, Kaneuji A, Matsumoto T. Oxidative stress by glutathione depletion induces osteonecrosis in rats. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):287-290. doi: 10.1093/rheumatology/kei149
129. Laroche M. Intraosseous circulation from physiology to disease. *Joint Bone Spine*. 2002;69(3):262-269. doi: 10.1016/s1297-319x(02)00391-3
130. Parfitt AM. The mechanism of coupling: A role for the vasculature. *Bone*. 2000;26:319-323. doi: 10.1016/S8756-3282(00)80937-0
131. Phemister DB. Changes in bones and joints resulting from interruption of circulation. *Arch Surg*. 1940;41(2):436-472. doi: 10.1001/archsurg.1940.01210020234023
132. Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapital arterioles. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;277:98-110. doi: 10.1097/00003086-199204000-00012
133. Korompilias AV, Gilkeson GS, Seaber AV, Urbaniak JR. Hemorrhage and thrombus formation in early experimental osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;386:11-18. doi: 10.1097/00003086-200105000-00003
134. Matsui M, Saito S, Ohzono K, Sugano N, Saito M, Takaoka K, et al. Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbits with hypersensitivity vasculitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;277:61-72.
135. Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, Sueishi K. Histopathologic alterations of retinacular vessels and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;342:192-204. doi: 10.1097/00003086-199709000-00027
136. Starklint H, Lausten GS, Arnoldi CC. Microvascular obstruction in avascular necrosis. Immunohistochemistry of 14 femoral heads. *Acta Orthop Scand*. 1995;66:9-12. doi: 10.3109/17453679508994629
137. Hungerford DS. Pathogenetic considerations in ischemic necrosis of bone. *Can J Surg*. 1981;24(6):583-590.
138. Stern B, Glimcher MJ, Goldhaber P. The effect of various oxygen tensions on the synthesis and degradation of bone collagen in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121:869-872. doi: 10.3181/00379727-121-30911
139. Arlet J, Ficat P, Lartigue G, Tran MA. Clinical research on intraosseous pressure in the upper femoral metaphysis and epiphysis in humans. Application to the diagnosis of ischemia and necrosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1972;39:717-723.
140. Camp JF, Colwell CW. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1986;68(9):1313-1319.
141. Hauzeur JP, Pasteels JL, Orloff S. Bilateral non-traumatic aseptic osteonecrosis in the femoral head. An experimental study of incidence. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1987;69(8):1221-1225.

142. Lausten GS, Arnoldi CC. Blood perfusion uneven in femoral head osteonecrosis. *Acta Orthop Scand*. 1993;64(5):533-536. doi: 10.3109/17453679308993686
143. Kirer Th, Pedersen NW, Kristensen KD, Starklint H. Intraosseous pressure and oxygen tension in avascular necrosis and osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1990;72:1023-1030. doi: 10.1302/0301-620X.72B6.2246284
144. Ficat RF. Treatment of avascular necrosis of the femoral head. *In The Hip: Proceedings of the Eleventh Open Meeting of the Hip Society*. 1983:279-295.
145. Winet H, Hsieh A, Bao JY. Approaches to study of ischemia in bone. *J Biomed Mater Res*. 1998;43(4):410-421. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(199824)43:4<410::aid-jbm8>3.0.co;2-b
146. Kaneko K, Chen H, Kaufman M, Sverdlov I, Stein EM, Park-Min KH. Glucocorticoid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Transl Med*. 2021;11(10):e526. doi: 10.1002/ctm2.526
147. Kerachian MA, Séguinb C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: A new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114:121-128. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.02.007
148. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):595-611. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.004
149. Calder JD, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis – A significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:1209-1213. doi: 10.1302/0301-620x.86b8.14834
150. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrin Metab*. 2000;85(8):2907-2912. doi: 10.1210/jcem.85.8.6714
151. Almeida M, Han L, Ambrogini E, Weinstein RS, Manolagas SC. Glucocorticoids and tumor necrosis factor α increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts. *J Biol Chem*. 2011;286(52):44326-44335. doi: 10.1074/jbc.m111.283481
152. Moutsatsou P, Kassi E, Papavassiliou AG. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. *Trends Mol Med*. 2012;18(6):348-359. doi: 10.1016/j.molmed.2012.04.005
153. Mirzai R, Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma*. 1999;36(1):77-95. doi: 10.3109/02770909909065152
154. Arlet J. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head: Past, present and future. *Clin Orthop Rel Res*. 1992;277:12-21.
155. Frost HM. The etiodynamics of aseptic necrosis of the femoral head. National Institutes of Health;1965.
156. Solomon L. Aseptic necrosis of the femoral head in iron overload. *Osteoporosis Res*. 1974;4:457-461.
157. Zalavras C, Shah S, Birnbaum MJ, Frenkel B. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2003;13(2-4):221-235. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v13.i24.140
158. Zhang QL, Lv J, Jin L. Role of coagulopathy in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Int Med Res*. 2017;46(6):2141-2148. doi: 10.1177/0300060517700299
159. Zuo W, Guo W, Yu H, Liu P, Zhang QD. Role of junction-mediating and regulatory protein in the pathogenesis of glucocorticoid-induced endothelial cell lesions. *Orthop Surg*. 2020;9999(9999):1-10. doi: 10.1111/os.12680
160. Chikatsu N, Takeuchi Y, Kikuchi T, Fujita N, Tsuruo T, et al. Bone derived vascular endothelial cells: Putative osteoblast progenitors suppress osteoclast-like cell formation in bone marrow cultures. *Bone*. 1998;23(Suppl):S331.
161. Collin-Osdoby P. Role of vascular endothelial cells in bone biology. *J CeUul Biochem*. 1994;55:304-309. doi: 10.1002/jcb.240550306
162. Khoury E, del Puerto G, McAdams J, Nyiredy K, Mathews C, Pun KK, et al. Anatomical and functional associations between endothelial cells and osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 1993;8(Suppl):S159.
163. Tsukahara H, Hori C, Hiraoka M, Yamamoto K, Ishii Y, Mayumi M. Endothelin subtype A receptor antagonist induces osteopenia in growing rats. *Metabolism*. 1998;47(11):1403-1407. doi: 10.1016/s0026-0495(98)90313-4
164. Zaidi M, Alam AS, Bax BE, Shankar VS, Bax CM, Gill JS, et al. Role of the endothelial cell in osteoclast control: New perspectives. *Bone*. 1993;14(2):97-102. doi: 10.1016/8756-3282(93)90234-2
165. Zecchi-Orlandini S, Formigli L, Brandi ML. Relationship between endothelium and bone cells. *Ital J Miner Electrolyte Metab*. 1993;7:147-153.
166. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. 1989;2:997-1000. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91013-1
167. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation*. 1994;90(5):2285-2290. doi: 10.1161/01.cir.90.5.2285
168. Iuchi T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2002;92(1):81-87. doi: 10.1161/01.res.0000050588.35034.3c
169. Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 1998;97:108-112. doi: 10.1161/01.cir.97.1.108
170. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*. 1997;20(II):II11-II17. doi: 10.1002/j.1932-8737.1997.tb00007.x
171. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997;20(II):II3-II10. doi: 10.1002/j.1932-8737.1997.tb00006.x
172. Panza J, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endotheliumderived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87:1468-1474. doi: 10.1161/01.cir.87.5.1468
173. Yu QS, Guo WS, Cheng LM, Lu YF, Shen JY, Li P. Glucocorticoids significantly influence the transcriptome of bone microvascular endothelial cells of human femoral head. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(14):1956-1963. doi: 10.4103/0366-6999.160564
174. Chen C, Yang S, Feng Y, Wu X, Chen D, Yu Q, et al. Impairment of two types of circulating endothelial progenitor cells in patients with glucocorticoid-induced avascular osteonecrosis of the femoral head. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):70-76. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.015
175. Yue J, Wan F, Zhang Q, Wen P, Cheng L, Li P, et al. Effect of glucocorticoids on miRNA expression spectrum of rat femoral head microcirculation endothelial cells. *Gene*. 2018;651:126-133. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.057
176. Zha X, Sun B, Zhang R, Li C, Yan Z, Chen J. Regulatory effect of microRNA-34a on osteogenesis and angiogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res*. 2018;36(1):417-424. doi: 10.1002/jor.23613
177. Zhang YL, Yin JH, Ding H, Zhang W, Zhang CQ, Gao YS. Vitamin K2 prevents glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats. *Int J Biol Sci*. 2016;12(4):347-358. doi: 10.7150/ijbs.13269
178. Beaulieu E, Morand EF. Role of GILZ in immune regulation, glucocorticoid actions and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:340-348. doi: 10.1038/nrrheum.2011.59
179. Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. *Ann Surg*. 1987;206:374-383. doi: 10.1097/00000658-198709000-00016
180. Boss JH, Misselevich I. Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals: The lessons learned from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals. *Vet Pathol*. 2003;40:345-354. doi: 10.1354/vp.40-4-345
181. van Giezen JJ, Jansen JW. Inhibition of fibrinolytic activity in-vivo by dexamethasone is counterbalanced by an inhibition of platelet aggregation. *Thromb Haemost*. 1992;68:69-73. doi: 10.1055/s-0038-1656320
182. Yang C, Yang S, Du J, Li J, Xu W, Xiong Y. Experimental study of vascular endothelial growth factor gene therapy for avascular necrosis of the femoral head. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2003;23(3):297-299. doi: 10.1007/BF02829520

183. Li X, Jin L, Cui Q, Wang GJ, Balian G. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. *Osteoporos Int.* 2005;16:101-108. doi: 10.1007/s00198-004-1649-7
184. Harada I. The effects of glucocorticoids on angiogenesis in vitro. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1992;66:763-770.
185. Wolff JE, Guerin C, Laterra J, Bressler J, Indurti RR, Brem H, et al. Dexamethasone reduces vascular density and plasminogen activator activity in 9L rat brain tumors. *Brain Res.* 1993; 604(1-2):79-85. doi: 10.1016/0006-8993(93)90354-p
186. Boss JH. Experimental models of osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2004;9:533-534. doi: 10.1007/s00776-004-0817-0
187. Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:729-735.
188. Chen XC, Weng J, Chen XQ, Du JZ, Zhu MP, Pan YQ, Liu M. Relationships among magnetic resonance imaging, histological findings, and IGF-I in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008;9(9):739-746. doi: 10.1631/jzus.B0820127
189. Ostrum RF; Chao EYS; Bassett CAL, Brighton CT, Einhorn TA, Lucas TS, et al. Bone injury, regeneration and repair. In: Simon SR (ed). *Orthopaedic Basic Science.* Rosemont:American Academy of Orthopaedic Surgeons;1994:277-323.
190. Kawai K, Tamaki A, Hirohata K. Steroid-induced accumulation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head. A histochemical and electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am.* 1985; 67(5):755-763.
191. Boskey AL, Raggio CL, Bullough PG, Kinnett JG. Changes in the bone tissue lipids in persons with steroid- and alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;172:289-295. doi: 10.1097/00003086-198301000-00046
192. Wang GJ, Cui Q, Balian G. The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;370:295-310. doi: 10.1097/00003086-200001000-00030
193. Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, et al. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis. *Bone.* 2002;30(1):185-190. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00663-9
194. Jaffe WL, Epstein M, Heyman N, Mankin HJ. The effect of cortisone on femoral and humeral heads in rabbits. An experimental study. *Clin Orthop Relat Res.* 1972;82:221-228.
195. Hernigou P, Lambotte JC. Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:349-355. doi: 10.1302/0301-620x.81b2.8818
196. Jones JP. Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 1985;16:595-633. doi: 10.1016/S0030-5898(20)30431-4
197. Cui Q, Wang GJ, Balian G. Steroid-induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bone marrow. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79(7):1054-1063. doi: 10.2106/00004623-199707000-00012
198. Motomura G, Yamamoto T, Irisa T, Miyanishi K, Nishida K, Iwamoto Y. Dose effects of corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2395-2399. doi: 10.3899/jrheum.080324
199. Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Kondo K, Hirota Y, Iwamoto Y. Risk factors for developing osteonecrosis after prophylaxis in steroid-treated rabbits. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2391-2394. doi: 10.3899/jrheum.080416
200. Jones JP, Ramirez S, Doty SB. The pathophysiologic role of fat in dysbaric osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;296:256-264. doi: 10.1097/00003086-199311000-00042
201. Wang T, Wang F, Liu T, Sun M, An F, Liu C, et al. OPG/RANKL/RANK gene methylation among alcohol-induced femoral head necrosis in northern Chinese men. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):223. doi: 10.1186/s13018-021-02356-y
202. Suh KT, Kim SW, Roh HL, Youn MS, Jung JS. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;431:220-225. doi: 10.1097/01.blo.00001 50568.16133.3
203. Cui Q, Wang Y, Saleh KJ, Wang GJ, Balian G. Alcohol-induced adipogenesis in a cloned bone-marrow stem cell. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(3):148-154. doi: 10.2106/JBJS.F.00534
204. Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang GJ. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: A possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;410:213-224. doi: 10.1097/01.blo.0000063602.67412.83
205. Kenzora JE. Ischemic necrosis of femoral head. Part I. Accumulative cell stress: A hypothesis for the etiology of idiopathic osteonecrosis. *Instr Course Lect.* 1983;32:242-252.
206. Saito S, Inoue A, Ono K. Intramedullary haemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head. The histology of 16 femoral heads at the silent stage. *J Bone Joint Surg Br Vol.* 1987;69-B(3):346-351. doi: 10.1302/0301-620x.69b3.3584182
207. Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implication: I. Tissue biology. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;138:284-309.
208. Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: II. The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;139:283-312.
209. Wang C, Meng H, Wang Y, Zhao B, Zhao C, Sun W, et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse. *Int J Biol Sci.* 2018;14(2):156-164. doi: 10.7150/ijbs.18334
210. Cao HJ, Zheng LZ, Wang N, Wang LY, Li Y, Li D, et al. Src blockage by siRNA inhibits VEGF-induced vascular hyperpemeability and osteoclast activity – An *in vitro* mechanism study for preventing destructive repair of osteonecrosis. *Bone.* 2015;74:58-68. doi: 10.1016/j.bone.2014.12.060
211. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67:3-9.
212. Liu GB, Li R, Lu Q, Ma HY, Zhang YX, Quan Q, et al. Three-dimensional distribution of cystic lesions in osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Translat.* 2019;22:109-115. doi: 10.1016/j.jot.2019.10.010
213. Gao F, Han J, He Z, Li Z. Radiological analysis of cystic lesion in osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2018;42:1615-1621. doi: 10.1007/s00264-018-3958-z
214. Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Baba S, Xu M, et al. Differences in the microarchitectural features of the lateral collapsed lesion between osteonecrosis and subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Bone.* 2020;141:115585. doi: 10.1016/j.bone.2020.115585
215. Chen Y, Miao Y, Liu K, Xue F, Zhu B, Zhang C, et al. Evolutionary course of the femoral head osteonecrosis: Histopathological-radiologic characteristics and clinical staging systems. *J Orthop Translat.* 2021;32:28-40. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.004
216. Wang P, Wang C, Meng H, Liu G, Li H, Gao J, et al. The role of structural deterioration and biomechanical changes of the necrotic lesion in collapse mechanism of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Surg.* 2022;14(5):831-839. doi: 10.1111/os.13277
217. Li W, Sakai T, Nishii T, Nakamura N, Takao M, Yoshikawa H, et al. Distribution of TRAP-positive cells and expression of HIF-1alpha, VEGF, and FGF-2 in the reparative reaction in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res.* 2009;27(5):694-700. doi: 10.1002/jor.20802
218. Hamada H, Takao M, Sakai T, Sugano N. Subchondral fracture begins from the bone resorption area in osteonecrosis of the femoral head: A micro-computerised tomography study. *Int Orthop.* 2018;42:1479-1484. doi: 10.1007/s00264-018-3879-x
219. Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(2):184-187. doi: 10.1302/0301-620X.93B225476
220. Castaneda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(3):315-323. doi: 10.1016/j.bcp.2011.09.018

221. Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Sonoda K, Hatanaka H, et al. Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: A patient-specific, 3D finite element analysis. *J Orthop Res.* 2018;36(12):3169-3177. doi: 10.1002/jor.24124
222. Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, Sonoda K, Kubo Y, Iwamoto Y. The role of sclerotic changes in the starting mechanisms of collapse: A histomorphometric and FEM study on the femoral head of osteonecrosis. *Bone.* 2015;81:644-648. doi: 10.1016/j.bone.2015.09.009
223. Yang JW, Koo KH, Lee MC, Yang P, Noh MD, Kim SY, et al. Mechanics of femoral head osteonecrosis using three-dimensional finite element method. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2002;122(2):88-92. doi: 10.1007/s004020100324
224. Moreira CA, Bilezikian JP. Stress fractures: concepts and therapeutics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:525-534. doi: 10.1210/jc.2016-2720
225. Ansari S, Goyal T, Kalia RB, Paul S, Singh S. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: Role of volumetric assessment. *Hip Int.* 2020;32(5):596-603. doi: 10.1177/1120700020978587
226. Zhao WPLF, Lu QP, Wu ZH, Shi ZC. 3D reconstruction and FEA in the prediction of osteonecrosis collapse of the femoral head. *Chin J Biomed Eng.* 2005;24:784-787.
227. Yu T, Xie L, Zhang Z, Ke X, Liu Y. Prediction of osteonecrosis collapse of the femoral head based on the proportion of the proximal sclerotic rim. *Int Orthop.* 2015;39:1045-1050. doi: 10.1007/s00264-014-2602-9
228. Yu T, Xie L, Chu F. A sclerotic rim provides mechanical support for the femoral head in osteonecrosis. *Orthopedics.* 2015;38:e374-e379. doi: 10.3928/01477447-20150504-53
229. Chen Z, Xu Y, Qi Z, Zho J. The formation and function of the sclerosis rim in the femoral head: A biomechanical point of view. *Med Eng Phys.* 2015;37:1125-1132. doi: 10.1016/j.medengphy.2015.09.005
230. Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(6):412-420. doi: 10.1136/ard.49.6.412
231. Volokh KY, Yoshida H, Leali A, Fetto JF, Chao EY. Prediction of femoral head collapse in osteonecrosis. *J Biomech Eng.* 2006;128:467-470. doi: 10.1115/1.2187050
232. Daniel M, Herman S, Dolinar D, Iglic A, Sochor M, Kralj-Iglic V. Contact stress in hips with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;447:92-99. doi: 10.1097/01.blo.0000203472.88926.c8
233. Kato S, Yamada H, Terada N, Masuda K, Lenz ME, Morita M, et al. Joint biomarkers in idiopathic femoral head osteonecrosis: comparison with hip osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1518-1523.

Бялик В.Е. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3745-0924*
Макаров М.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5626-7404*
Бялик Е.И. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7938-1536*
Макаров С.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8563-0631*
Каратеев А.Е. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1391-0711*
Нестеренко В.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7179-8174*
Черникова А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5256-7346*
Капитонов Д.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0454-0974*
Горелова А.И. *ORCID: https://orcid.org/0009-0009-5068-3536*

Применение Анакинры у пациента с сочетанием двух аутовоспалительных заболеваний: семейной средиземноморской лихорадки и подагры

М.С. Елисеев[1], О.В. Желябина[1], Е.Л. Насонов[1,2], Е.В. Черемушкина[1], Т.А. Короткова[1], Т.С. Паневин[1]

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

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

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич, **elicmax@yandex.ru**
Contacts: Maxim Eliseev, **elicmax@yandex.ru**

Поступила 13.01.2023
Принята 21.02.2023

В настоящее время подагра рассматривается как аутовоспалительное заболевание наряду с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ). Общность базовых механизмов воспаления, лежащих в патогенезе ССЛ и подагры, предопределяет возможность применения и схожих видов терапии, направленной на купирование и профилактику приступов, включая назначение колхицина и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 1. Представлен клинический случай сочетания ССЛ и подагры. Пациенту была назначена анакинра, доказавшая свою эффективность в лечении как ССЛ, так и подагры. Терапия ингибитором ИЛ-1 полностью оправдала ожидания: уже после первой инъекции анакинры у пациента уменьшились припухлость и интенсивность болей в суставах.
Ключевые слова: средиземноморская лихорадка, подагра, интерлейкин 1, анакинра
Для цитирования: Елисеев МС, Желябина ОВ, Насонов ЕЛ, Черемушкина ЕВ, Короткова ТА, Паневин ТС. Применение Анакинры у пациента с сочетанием двух аутовоспалительных заболеваний: семейной средиземноморской лихорадки и подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):236–241.

THE USE OF ANAKINRA IN A PATIENT WITH A COMBINATION OF TWO AUTOINFLAMMATORY DISEASES: FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND GOUT

Maxim S. Eliseev[1], Olga V. Zheliabina[1], Evgeny L. Nasonov[1,2], Elena V. Cheremushkina[1], Tatyana A. Korotkova[1], Taras S. Panevin[1]

Along with familial Mediterranean fever (FMF), it is now considered an autoinflammatory disease and gout. The commonality of the basic mechanisms of inflammation underlying the pathogenesis of FMF and gout predetermines the possibility of using similar therapies aimed at stopping and preventing seizures (colchicine and IL-1 inhibitors). A clinical case is presented describing the presence of a combination of FMF and gout in a patient. The patient was prescribed anakinra, which proved to be effective both as a treatment for FMF and gout. The appointment of an IL-1 inhibitor fully justified expectations: already after the first injection of anakinra, the intensity of swelling and pain in the joints decreased in the patient.
Key words: Mediterranean fever, gout, interleukin 1, anakinra
For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Nasonov EL, Cheremushkina EV, Korotkova TA, Panevin TS. The use of Anakinra in a patient with a combination of two autoinflammatory diseases: Familial Mediterranean fever and gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):236–241 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-236-241

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) составляют гетерогенную группу системных воспалительных болезней, вызванных генетическими или приобретенными нарушениями ключевых регуляторных механизмов врожденного иммунитета и лишенных очевидной первичной роли Т- и В-лимфоцитов [1, 2]. С момента введения Дэниелом Кастнером около 20 лет назад термина «аутовоспаление» [3] спектр АВЗ постоянно расширяется, включая не только группу так называемых моногенных наследственных синдромов периодической лихорадки, но и многофакторные, полигенные заболевания, такие как болезнь Стилла взрослых, подагра, сахарный диабет 2-го типа (СД2), атеросклероз [4, 5]. Концепция аутовоспаления была дополнительно подкреплена идентификацией критической роли семейства NOD-подобных рецепторов (NLR, NOD-like receptors), пиринового домена, содержащего инфламмасому 3 (NLRP3, NLR family pyrin domain containing 3), в созревании ИЛ-1β, и осознанием того, что нейтрофилы и интерлейкин (ИЛ) 1β являются основными медиаторами повреждения тканей при большинстве АВЗ [6].

Наряду с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ), как первое среди описанных в мировой литературе АВЗ в настоящее время рассматривается подагра [7]. При подагре активация кристаллами моноурата натрия (МУН) врожденного иммунитета осуществляется за счет выработки ИЛ-1, являющегося основным цитокином в генезе острых приступов подагрического артрита [8]. Закономерно, что одним из наиболее часто используемых препаратов для симптоматической терапии подагры является колхицин, среди множества механизмов действия которого – ингибиция активации кристаллами МУН инфламмасомы NLRP3 и высвобождения активного ИЛ-1β, подавление экспрессии генов, участвующих в регуляции синтеза ИЛ-1β и влияние на множество

иных патогенетических факторов развития подагрического воспаления [9]. Наконец, в последние годы все большее применение у пациентов с подагрой находят ингибиторы ИЛ-1, что нашло отражение в действующих рекомендациях по лечению подагры Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [10].

ССЛ относится к мононогенным орфанным аутовоспалительным заболеваниям. Она проявляется неспровоцированными рецидивирующими самокупирующимися фебрильными атаками с вовлечением серозных оболочек и костно-мышечной системы и характеризуется высоким риском вторичного амилоидоза [11]. В генезе активации врожденного иммунитета при ССЛ лежат мутации гена *Mediterranean FeVer* (*MEFV*), который кодирует белок пирин [12]. Пирин играет важную роль в регуляции воспалительных путей, в том числе связанных с каспазой 1, и последующей секреции ИЛ-1β [13]. Установлено, что основная роль пирина заключается в регуляции активации каспазы 1, а воспалительные фенотипы ССЛ индуцируются гиперпродукцией ИЛ-1β и внутриклеточного сигнального пути NF-kB, который аномально активируется ассоциированными с ССЛ мутациями в С-концевом домене B30.2 пирина. Это позволяет рассматривать данные механизмы в качестве возможных мишеней лекарственной терапии [14].

Так, генетический дефект, лежащий в основе ССЛ, представляет собой мутацию *MEFV*, гена, который кодирует белок пирин и экспрессируется в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках и синовиальных фибробластах [15]. Пирин находится преимущественно в ядре, но также и в связи с цитоскелетом в цитоплазме.

Вполне логично, что общность базовых механизмов воспаления, лежащих в патогенезе ССЛ и подагры, предопределяет возможность применения и схожих видов терапии, направленной на купирование и профилактику приступов (колхицина и ингибиторов ИЛ-1).

В Российской Федерации зарегистрированы два блокатора ИЛ-1 для лечения семейной средиземноморской лихорадки: канакинумаб – моноклональное антитело к ИЛ-1β и анакинра – блокатор рецептора ИЛ-1 (α и β). Показание подагра зарегистрировано только для канакинумаба.

Большой интерес представляют и случаи сочетания указанных заболеваний. Не ясно, может ли иметь место взаимное влияние подагры и ССЛ на клиническую симптоматику и течение болезней, а также то, насколько будет эффективна стандартная противовоспалительная терапия у этих больных.

Ниже представлен клинический случай, описывающий наличие у пациента сочетания ССЛ и подагры.

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

Пациент А., мужчина, 61 год, армянин по национальности, с 23 лет (с 1984 г.) страдает от регулярных, внезапно возникающих приступов сильнейшей абдоминальной боли, не облегчаемой приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и спазмолитиков, но спонтанно купирующейся через 2–4 дня от момента появления. Приступы сопровождались диареей и повышением температуры тела до 38–39 °С. Интервалы между обострениями варьировали от нескольких дней до двух недель.

В 26 лет (с 1987 г.) во время очередного приступа был осмотрен хирургом; выставлен диагноз аппендицита, однако проведенная вскорости аппендектомия не принесла улучшения – обострения возникали вновь. В течение почти трех десятилетий, несмотря на неоднократные обращения к врачам различных специальностей, исключения в результате многочисленных обследований инфекционного генеза недуга и опухолевых заболеваний, диагноз так и не был верифицирован. Полностью схожая симптоматика – внезапные приступы абдоминальных болей по типу острого живота в сочетании с лихорадкой до 40 °С – с 7-летнего возраста (2001 г.) возникла и у старшей дочери (мать также армянка).

В 37 лет (1998 г.) у пациента была обнаружена опухоль правой почки, выполнена нефрэктомия. В 49 лет (2009 г.) перенес инфаркт миокарда; с того же времени выявлена артериальная гипертензия (терапия не проводилась). В 52 года (2013 г.) у пациента развивается острый приступ артрита 1-го плюснефалангового сустава, успешно разрешившийся за 4 дня на фоне лечения НПВП. Был выставлен диагноз подагры, однако от рекомендованной терапии аллопуринолом воздерживался. Приступы протекали по типу моноартрита, купировались приемом НВПВ в среднем за 6–7 дней, частота их не превышала двух за год. Уратснижающие препараты не принимал, уровень мочевой кислоты (МК) в крови не контролировал. Как правило, приступы абдоминалгий и подагрического артрита не совпадали по времени, и, со слов пациента, какой-либо закономерности в их развитии по отношению друг к другу он не отмечал.

Впервые диагноз ССЛ был заподозрен лишь в 2016 г. (в возрасте 55 лет), когда пациент и его дочь были консультированы врачом общей практики во время отдыха в Греции; тогда же был назначен колхицин, который регулярно принимал в дозе 1 мг/сут. вплоть до настоящего времени (около 6 лет). Частота приступов абдоминальной боли резко сократилась (возникают не более 2–3 раз в год), а сами они не были столь мучительными и проявлялись лишь чувством горечи во рту, легкой либо умеренной болью в животе и иногда субфебрильной температурой (не выше 37,4 °С).

У самого пациента генетический анализ на ССЛ не проводился. Наследственность: у двух дочерей от 2-го брака (мать армянка) выявлена ССЛ (у старшей – дебют в возрасте 7 лет, протекает в тяжелой форме даже на фоне приема колхицина в дозе 1 мг/сут.; у младшей – дебют в возрасте 25 лет, протекает в более легкой форме; у младшей дочери получено генетическое подтверждение (ген MEFV – выявлена компаунд-гетерозиготность по мутациям M680I/V726A). У многих родственников первой (сестра) и второй линии родства (тетя, дядя) отмечались такие же симптомы со стороны верхних отделов живота с температурной реакцией.

Относительно течения подагры столь хорошего эффекта от применения колхицина не было. Прогрессивно нарастала частота приступов артрита и их длительность, постепенно вовлекались новые суставы (суставы стоп, голеностопные, коленные, локтевые), отмечалось олигоартикулярное течение приступов, увеличение потребности в приеме анальгетиков, а с 60-летнего возраста (к началу 2022 г.) – хронизация артрита. Со слов пациента, максимальный уровень МК сыворотки крови превышал 780 мкмоль/л.

В мае 2022 г. был параллельно обследован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: в полученной из 1-го плюснефалангового сустава синовиальной жидкости

при поляризационной микроскопии выявлены кристаллы уратов; уровень МК в крови – 714 мкмоль/л, уровень креатинина – 201 мкмоль/л; уровень глюкозы – 6,8 ммоль/л.

В августе 2022 г. проведено стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Индекс массы тела (ИМТ) – 29,68 кг/м2. При осмотре: артрит I–II–III правых и I–II левых плюснефаланговых, голеностопных, правого локтевого, коленных суставов; число припухших суставов – 8; число болезненных суставов – 9. Ограничение отведения, наружной ротации и сгибания в тазобедренных суставах. Боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 70 мм.

Отмечалось повышение острофазовых показателей: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 64 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) – 20 мг/л; эозинофилы – $0{,}52\times10^9$/л (норма – 0,02–0,30); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 57 Ед/л; холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,38 ммоль/л; триглицериды – 2,96 ммоль/л; мочевая кислота – 530 мкмоль/л; креатинин – 135 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ; CKD-EPI) – 48 мл/мин/1,73 м^2. При электрокардиографии выявлена атриовентрикулярная блокада 1-й степени, рубцовые изменения нижней локализации. При эхокардиографии выявлены уплотнение и кальциноз аорты, гипокинез базального и среднего сегментов нижней стенки левого желудочка, нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка по I типу, диастолическая дисфункция миокарда правого желудочка. По данным гастроскопии выявлен субатрофический гастрит. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости показало наличие гепатомегалии, нефроптоза, кисты почки.

Учитывая отсутствие эффекта при назначении колхицина, а также наличие сопутствуещего ИЛ-1 опосредованного аутовоспалительного заболевания ССЛ, ограничение возможностей использования НПВП и глюкокортикоидов, пациенту был назначен ингибитор ИЛ-1 анакинра.

Пациент получил 7 инъекций препарата. Динамика лабораторных и клинических показателей активности представлена в таблице 1.

Таблица 1. *Динамика показателей активности на фоне лечения анакинрой в дозе 100 мг/сут. подкожно в течение 7 дней*

Показатели	До начала терапии	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 7 суток
СРБ, мг/л	20	11	6.4	2.4
Температура тела, °С	37,2	36,9	36,4	36,6
СОЭ, мм/ч	64	–	–	19
Боль по ВАШ, мм	70	60	40	10
Число болезненных суставов	9	7	3	0
Число припухших суставов	8	5	2	0
АЛТ, Ед/л	57			54
АСТ, Ед/л	30			30
Мочевая кислота, мкмоль/л	530			456

Примечание: *СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрасфераза*

Уже через 24 часа после первого подкожного введения 100 мг анакинры было зафиксировано уменьшение интенсивности боли по ВАШ, количества болезненных и припухших суставов, снижение уровня СРБ сыворотки крови относительно исходного (см. табл. 1). К концу первой недели терапии отмечалось полное купирование артрита, интенсивность боли по ВАШ уменьшилась до 10 мм. Отмечалась нормализация СОЭ (19 мм/ч) и уровня СРБ (2,4 мг/л).

Также был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут.; через неделю после начала приема препарата уровень мочевой кислоты снизился с 530 до 260 мкмоль/л.

Обсуждение

Описываемый нами клинический случай сочетания ССЛ и подагры, заболеваний со схожими механизмами развития острого воспаления, уникален, и в доступной литературе нами была найдена всего одна короткая статья с описанием пациента, одновременно страдающего этими заболеваниями и, как и в нашем случае, получавшего в качестве противовоспалительной терапии анакинру [16]. В цитируемом описании случая упоминается пациент 48 лет, 20 лет назад перенесший трансплантацию донорской почки в связи с амилоидозом, вызванным ССЛ, и имевший тяжелые приступы ССЛ, несмотря на оптимальную дозу и регулярный прием колхицина, а также тяжелые приступы подагры, которые, как и у нашего пациента, не предотвращались приемом колхицина. Как и у нашего больного, терапия была затруднена из-за сниженной функции почки, и была назначена анакинра. Данный случай демонстрирует как эффективность терапии анакинрой (приступы как ССЛ, так и подагры полностью прекратились), так и отсутствие каких-либо неблагоприятных реакций. Впечатляет и весьма длительный период наблюдения за пациентом – 5 лет. У нашего больного также имелись ограничения в выборе терапии, связанные с наличием артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП). При этом если в отношении ССЛ терапию колхицином можно было признать успешной, в отношении подагры препарат не был эффективен. Выбор дальнейшей терапии был ограничен.

Учитывая данный факт, пациенту была назначена анакинра, доказавшая свою эффективность в лечении как ССЛ [17], так и подагры [18]. Назначение нами ингибитора ИЛ-1 в этом случае полностью оправдало ожидания: уже после первой инъекции анакинры уменьшились припухлость и боли в суставах; после 3 инъекций отмечались нормализация уровня СРБ и купирование артрита.

Мы попытались проанализировать, являлись ли два заболевания, наличие которых у пациента не вызывало сомнений, взаимоотягощающими факторами. Диагноз ССЛ, несмотря на отсутствие генетического подтверждения, полностью соответствует классификационным критериям Тель ха-Шомера (периодичность приступов; их короткая, не более 4 дней, продолжительность; лихорадка, артрит и серозиты как причина болей в животе были типичны для ССЛ). В большинстве случаев она характеризуется повторяющимися кратковременными приступами воспаления, которые спонтанно разрешаются в течение 1–3 дней. Известными каноническими проявлениями ССЛ являются лихорадка, серозит, артрит и рожеподобная эритема [19]. Хороший эффект колхицина, применение которого, по данным литературы, в 85% случаев бывает достаточным для контроля над заболеванием [20], был прогнозируемым. Важно, что ни дебют, ни постепенное прогрессирование подагры, вплоть до стойкого

артрита, сопровождающегося повышением острофазовых показателей, не повлияло на течение ССЛ. Тем не менее, значение подагры для больных ССЛ нельзя недооценивать. Так, по данным довольно крупного исследования, включившего 154 пациента с ССЛ и 154 человека сопоставимого пола и возраста в качестве контрольной группы, при ССЛ вероятность наличия метаболического синдрома (МС) была намного выше: 42,90% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 34,9–51,1%) и 28,57% (95% ДИ: 21,6–36,4%) соответственно; отношение шансов (ОШ) – 1,88 (95% ДИ: 1,17–3,01); p=0,009 [21]. При этом распространенность МС и количество компонентов МС нарастали с увеличением концентрации МК как у мужчин, так и у женщин (p<0,001 в обоих случаях). Известно, что наличие МС – едва ли не непременный атрибут подагры, как и описанная взаимосвязь между уровнями МК сыворотки, МС и его составляющими [22]. Таким образом, наличие у нашего пациента всех компонетов МС (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертония) при крайне высоких значениях МК легко объяснимо. M. Kozan и соавт. [23], обследовав 65 пациентов с ССЛ в случае 2-недельного отсутствия приступов и 38 здоровых лиц соответствующего возраста и пола, исключая лиц с воспалительными или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, установили, что пациенты с ССЛ имели втрое больший уровень СРБ в крови по сравнению с группой контроля (9,6±10,6 и 3,1±3,6 мг/л соответственно; p<0,001). Также, по данным двухмерной эхокардиографии, у них отмечались большие скорость пульсовой волны (p<0,005) и толщина эпикардиальной жировой ткани (p<0,05), и все три параметра положительно коррелировали между собой. Тяжелую подагру также характеризует наличие хронического воспаления, которое увеличивает риск сердечно-сосудистой и общей смертности у таких больных [24]. Возможность подобных закономерностей обсуждается и применительно к ССЛ, которая, как было показано, характеризуется схожим механизмом развития воспаления [25]. Можно предположить, что, несмотря на раннее развитие у нашего пациента инфаркта миокарда (в 47-летнем возрасте), сознательный отказ от лекарственной терапии, наличие вышеупомянутых факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы и почек, включая МС, ХБП и подагру, именно длительный прием колхицина явился в данном случае действенным средством вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании LoDoCo2 продемонстрирована эффективность и безопасность низких доз колхицина для вторичной профилактики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). У подавляющего большинства из них в анамнезе имелся острый коронарный синдром на фоне статиновой и антитромботической терапии. В частности, в то время как колхицин резко снижал риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, спонтанного инфаркта миокарда, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией) с коэффициентом риска 0,69 (95% ДИ: 0,57–0,83), защитные эффекты наблюдались во всех компонентах первичной конечной точки и были одинаковыми в большинстве подгрупп [26]. По данным D.H. Solomon и соавт. [27], применение колхицина также ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой.

P. Langevitz и соавт. отмечают, что, несмотря на хроническое воспаление, частота ИБС у больных ССЛ в возрасте >40 лет (15,5%) сопоставима с таковой в контрольной группе, в которую включены не страдающие ССЛ супруги (11,2%), и популяционными показателями (16%) и в 2 раза меньше, чем у пациентов с другими воспалительными заболеваниями (30,2%; p<0,05), что авторы связывают с длительным использованием при ССЛ колхицина [28].

Можно предположить, что не менее эффективным средством профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может быть и терапия ингибиторами ИЛ-1. Так, основополагающее для доказательства главной роли в процессе атерогенеза хронического воспаления в целом и ИЛ-1 в частности исследование CANTOS показало, что длительная медикаментозная ингибиция ИЛ-1β приводит с существенному снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатальных сердечно-сосудистых событий и риска госпитализации из-за нестабильной стенокардии [29], в том числе при наличии ХБП [30], а также к предотвращению приступов подагрического артрита у пациентов с подагрой и развития подагры у пациентов с асимптоматической гиперурикемией [31].

Выявлены первые доказательства положительного эффекта блокады ИЛ-1 у больных РА с ИБС и без ИБС, получавших анакинру. Исследование показало значительное улучшение не только резерва коронарного кровотока, артериальной податливости и фракции выброса, но также маркеров апоптотического и окислительного стресса [32].

Отсутствие, казалось, ожидаемого эффекта от профилактического приема колхицина, причем в максимально рекомендуемой для длительного применения у пациентов с подагрой дозе (1 мг/сут.), контрастирует с таковым в отношении ССЛ, а причинами этого могут быть стойко высокий уровень МК, превышающий 700 мкмоль/л, наличие у пациента ХСН, ХБП, МС и ИБС, которые также ассоциируются с тяжелым течением подагры [33].

Несомненно также неблагоприятное влияние на частоту приступов подагры злоупотребления алкоголем, имеющегося в анамнезе у пациента. Эпизодическое употребление алкоголя независимо от типа алкогольного напитка, в том числе в умеренных количествах, было связано с повышенным риском повторных приступов подагры [34].

Тем не менее, нельзя исключить влияние собственно ССЛ на прогрессирование и тяжесть подагры. A. Balkarli и соавт. [35] провели сравнительное исследование 71 пациента с диагнозом подагры и 50 здоровых добровольцев на наличие мутаций гена *MEFV* (при отсутствии клинических проявлений ССЛ). Разницы по частоте обнаружения вариантных аллелей *MEFV* в группах не было (33,8% у больных подагрой и 26% – в контроле), но у пациентов с подагрой и мутантными аллелями гена *MEFV* интервалы между первыми двумя приступами подагрического артрита были короче (p=0,014), среднее количество тромбоцитов выше (p=0,014), а вероятность наличия тофусов больше, чем у не имеющих *MEFV* (8,5% и 1,4% соответственно; p=0,005).

Однако аналогичная работа I. Sari и соавт., включившая 97 пациентов с первичной подагрой и 100 сопоставимых по возрасту и полу здоровых лиц, составивших группу контроля, не показала различий ни по частоте мутаций *MEFV* в группах (22,7% и 24% соответственно), ни по клиническим проявлениям подагры между пациентами с наличием и отсутствием мутаций *MEFV* [36]. Схожие результаты были

получены F. Salehzadeh и соавт. [37], однако размер выборки основной группы был слишком мал (24 пациента с подагрой, и только 5 из них носители одного из 12 патогенных аллелей *MEFV*). Тем не менее, независимо от полученного результата подобные исследования важны с точки зрения необходимости более глубокого понимания патогенеза подагры в целом.

Применение анакинры у нашего пациента также можно считать профилактическим для развития амилоидоза и СД2. ИЛ-1 является индуктором сывороточного амилоида А (САА), уровень которого обычно повышен при некоторых хронических воспалительных заболеваниях, включая ССЛ. При отсутствии адекватного лечения болезни, опосредованные ИЛ-1, такие как ССЛ, приводят к почечной недостаточности из-за отложений амилоида. Однако лечение анакинрой заметно снижает уровень САА и улучшает функцию почек [38–40]. Отложения амилоида также наблюдались в островках, продуцирующих инсулин, где они могут способствовать развитию СД2 [41].

Внедрение новых методов лечения ССЛ и подагры, таких как применение ингибитора ИЛ-1 анакинры, может представлять значительный интерес. Но необходимы более масштабные клинические испытания, чтобы подтвердить эффективность и безопасность такого лечения при недостаточной эффективности или плохой переносимости колхицина, который все еще остается краеугольным камнем ведения больных ССЛ.

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. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
2. Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol*. 2017;241(2):123-139. doi: 10.1002/path.4812
3. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133-144. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80721-7
4. Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):157-163. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.005
5. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):832-842. doi: 10.1038/ni.3777
6. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20(3):319-325. doi: 10.1016/s1074-7613(04)00046-9
7. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
8. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105092. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105092
9. Елисеев МС, Чикина МН, Новикова АМ. Применение колхицина при подагре. *Медицинский совет*. 2021;(10):148-153. [Eliseev MS, Chikina MN, Novikova AM. Colchicine for gout. *Medical Council*. 2021;(10):148-153 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-148-153
10. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
11. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-668. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627
12. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5
13. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982-9987. doi: 10.1073/pnas.0602081103
14. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2009;146(5):467-478. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07733.x
15. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008;112(5):1794-1803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932
16. Melikoglu MA. Two birds with one stone: Anakinra for both gout and familial Mediterranean fever attacks in a patient with renal transplant. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40(6):680. doi: 10.1016/j.nefro.2019.11.008
17. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):854-862. doi: 10.1002/art.39995
18. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 2. doi: 10.1093/rheumatology/key402
19. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-253. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2
20. Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Langevitz P, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):72-76. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.025
21. Gögebakan H, Akkececi NS, Cetin GY. Relationship between metabolic syndrome and uric acid levels in patients with familial Mediterranean fever. *Arch Iran Med*. 2019;22(10):566-573.
22. Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром и подагра. *Вестник Российской академии медицинских наук*.

2008;(6):29-32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome and gout. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2008;(6):29-32 (In Russ.)].
23. Kozan M, Ozan ZT, Demir V, Ede H. The relation of novel cardiovascular risk parameters in patients with familial Mediterranean fever. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019;8:2048004018823856. doi: 10.1177/2048004018823856
24. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: Результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(5):10-19 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19
25. Yüksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial Mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:51-56. doi: 10.2174/1874192401004020051
26. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372
27. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: A cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1674-1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
28. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(1):9-12.
29. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
30. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Koenig W, Libby P, Everett BM, et al. Inhibition of interleukin-1β by canakinumab and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2405-2414. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.490
31. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
32. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsimbri P, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(4):619-628. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193
33. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, Neveu S, Gill G, Brunier L, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: A retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R123. doi: 10.1186/ar4303
34. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med.* 2014;127(4):311-318. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019
35. Balkarli A, Tepeli E, Balkarli H, Kaya A, Cobankara V. A variant allele of the Mediterranean-fever gene increases the severity of gout. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):338-346. doi: 10.1111/1756-185X.12872
36. Sari I, Simsek I, Tunca Y, Kisacik B, Erdem H, Pay S, et al. Existe uma relação entre a artrite gotosa e as mutações genéticas da febre familiar do Mediterrâneo? [Is there a relationship between gouty arthritis and Mediterranean fever gene mutations?]. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(4):325-329 (In Portuguese). doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.008
37. Salehzadeh F, Mohammadikebar Y, Haghi RN, Asl SH, Enteshary A. Familial Mediterranean fever gene mutations and gout as an auto-inflammatory arthropathy. *Med Arch.* 2019;73(1):55-57. doi: 10.5455/medarh.2019.73.55-57
38. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Jéru I, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1898-1901. doi: 10.1093/ndt/gfr528
39. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2010;29(2):209-210. doi: 10.1007/s10067-009-1279-8
40. Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):676-678. doi: 10.1093/ndt/gfn646
41. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1β in type 2 diabetes. *Nat Immunol.* 2010;11(10):897-904. doi: 10.1038/ni.1935

Елисеев М.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1191-5831*
Желябина О.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5394-7869*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*
Черемушкина Е.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4383-9872*
Короткова Т.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0394-9249*
Паневин Т.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5290-156X*

ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ **ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

АРТРИТ
82%

пациентов достигли ответа по **ACR20***

ПСОРИАЗ
83%

пациентов достигли ответа по **PASI75***

ЭНТЕЗИТ
63%

пациентов достигли **разрешения энтезита***

ДАКТИЛИТ
77%

пациентов достигли **разрешения дактилитов***

ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ*

на 24 неделе терапии

*Biocad Data on File, 2019

BCD-085-8 PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®
Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®.
Краткое описание препарата Эфлейра®:
Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439
Показания к применению:
Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.
Противопоказания:
Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.
С осторожностью:
Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.
Режим дозирования:
- Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
- Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
- Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

Особые указания:
- Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
- Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьёзных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.
Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.
Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!
Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

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

ACR20 — индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).
PASI75 — % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

RU.EFLP.00149.23.07.2020

BIOCAD
Biotechnology Company

ИЛ-17 - ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите[1,2]

Важно помнить:

- ИЛ17 - ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА[3-7]
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения[8]
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА[9-11]

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. Arthritis Rheum 2008; 58: 2307-17. **2.** Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. Nat Med 2012;18:1018–9; 4. van Tok M, et al. Arthritis Rheumatol 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravallese EM. Curr Osteoporos Rep 2014;12:9–16; 6. Shaw AT, Gravallese EM. Semin Cell Dev Biol 2016;49:2–10; 7. Rahman MS, et al. Bone Res. 8. Alice B. et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.08. 9. Mease P, et al. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J. et al. Ann Rheum Dis Published Online First: / annrheumdis-2016-209730 http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf Last accessed on 17.01.2018 . 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Talloczy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl10).http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through- 4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
613869/GenMed/A4/03.23/1

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