

2023 61 (3)

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



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



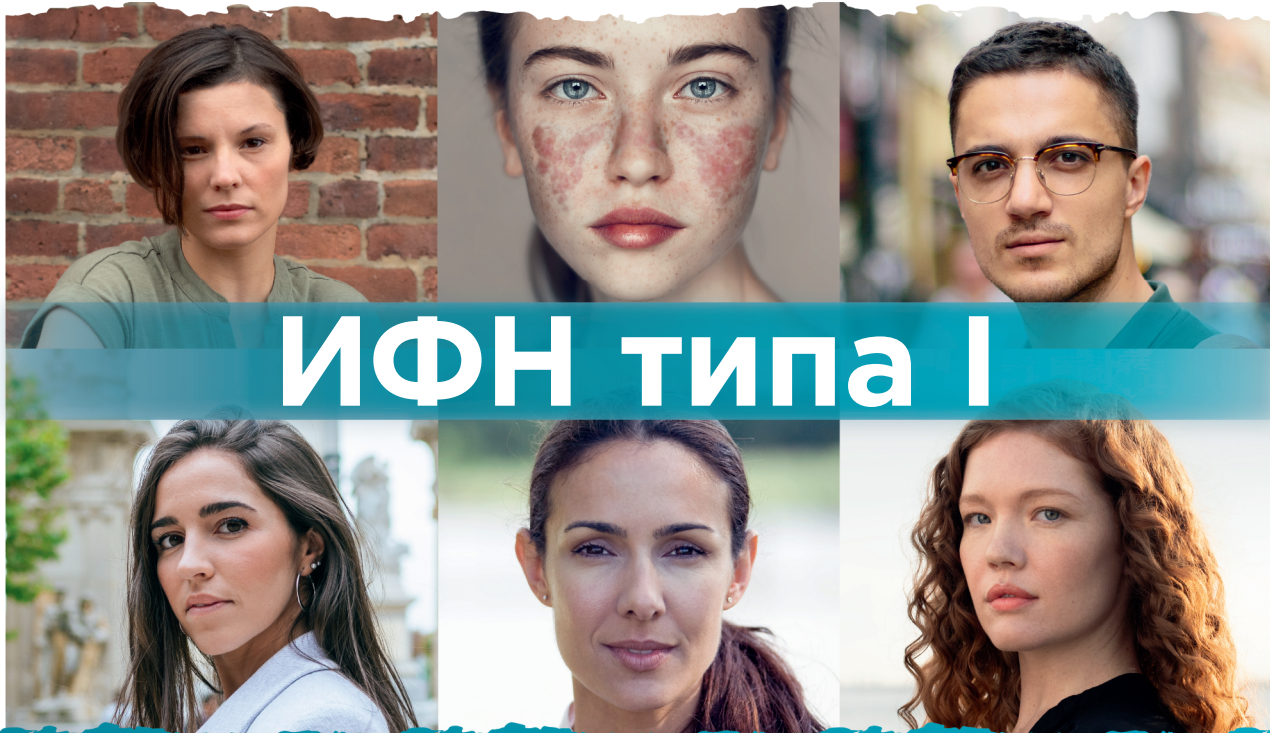
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



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

В интерфероне дело!*

Первый в классе инновационный биологический препарат для лечения СКВ за последние 10 лет¹⁻³



ИФН типа I

✓ Сафнело® позволяет достичь устойчивого контроля основных проявлений СКВ и снижения поддерживающей дозы ГКС*****

СКВ – системная красная волчанка; ГКС – глюкокортикостероиды; ИФН – интерферон.

*Сафнело® (анифролумаб) – селективный иммунодепрессант, человеческое моноклональное антитело, связывается с субъединицей 1 рецептора интерферона (ИФН) типа I блокируя активность ИФН типа I.³

**В клиническом исследовании 3-й фазы TULIP-2 у 55% пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ достигнуто стойкое снижение активности заболевания при оценке композитной конечной точки BICLA с удержанием достигнутого ответа вплоть до недели 52 наблюдения. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Data adapted from Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. Supplementary appendix, Figure S2 N Engl J Med. 2020. Copyright 2020, Massachusetts Medical Society.

***В клиническом исследовании 3-й фазы TULIP-2 52% (45/87) пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ, исходя излучивших пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозах ≥ 10 мг/сут, в рамках исследования получавших САФНЕЛО® в дозе 300 мг + СТ¹ удалось добиться стойкого снижения дозы пероральных ГКС до $\leq 7,5$ мг/сут при попытке снижения дозы с 8 по 40 неделю наблюдения, при оценке на 52 неделе, по сравнению с 30% (25/83) у получавших плацебо +СТ¹ (P=0,01). Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221.

1. Mauri C, Menon M. The many faces of type I interferon in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest. 2015;125(7):2562-2564.

2. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon alpha in systemic lupus erythematosus. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:948364.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®, 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№ (001857)-(PF-RU) от 27.02.2023 г. С полным текстом инструкции вы можете ознакомиться по ссылке: <https://az-most.ru/medication/safnelo>

Регистрационный номер: ЛП-№(001857)-(PF-RU) от 27.02.2023 г. **Наименование лекарственного препарата:** САФНЕЛО®, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Международное непатентованное наименование:** анифролумаб. **Показания к применению:** Препарат САФНЕЛО® показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой системной красной волчанкой (СКВ) с наличием аутоантител, при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к анифролумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. **Группы пациентов, исключенные из клинических исследований:** Применение анифролумаба в комбинации с другими биологическими препаратами, в том числе, таргетными препаратами, направленными на В-лимфоциты, не изучалось. Поэтому не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами. Применение анифролумаба у пациентов с тяжелым активным поражением центральной нервной системы при СКВ или тяжелым активным волчаночным нефритом не изучалось. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами. Были отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, после введения анифролумаба. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях серьезные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек) были зарегистрированы у 0,6% пациентов, получавших анифролумаб. **Инфекции:** анифролумаб увеличивает риск развития инфекций дыхательных путей и опоясывающего лишая (наблюдались случаи диссеминированного опоясывающего лишая). У пациентов с СКВ, также получающих иммунодепрессанты, отмечается повышенный риск развития опоясывающего лишая. **Злокачественные новообразования:** влияние анифролумаба на возможное развитие злокачественных новообразований неизвестно. Исследования с участием пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе не проводились. **Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности:** опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует.

Беременность и период грудного вскармливания: препарат САФНЕЛО® не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск. **Дети:** безопасность и эффективность анифролумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены, данные отсутствуют. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение должно быть назначено и должно контролироваться врачом, имеющим опыт лечения СКВ. Рекомендуемая доза препарата САФНЕЛО® составляет 300 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут один раз в 4 недели. Пациентам, у которых в анамнезе были зарегистрированы инфузионные реакции, перед инфузией анифролумаба может быть назначена премедикация (например, антигистаминные препараты). **Нежелательные явления:** Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения анифролумабом были инфекция верхних дыхательных путей (34%), бронхит (11%), инфузионная реакция (9,4%) и опоясывающий лишай (6,1%). Наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией был опоясывающий лишай (0,4%). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия:** Исследования лекарственного взаимодействия не проводились. Ожидается, что анифролумаб не подвергается метаболизму под действием ферментов печени и не выводится почками. **Иммунизация:** Данные об иммунном ответе на введение вакцин отсутствуют. До начала терапии следует рассмотреть возможность завершения вакцинации в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Следует избегать одновременного применения живых или ослабленных вакцин у пациентов, получающих терапию анифролумабом. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. По 2,0 мл (300 мг / 2,0 мл) в стеклянные флаконы. По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия. С полным текстом инструкции вы можете ознакомиться по QR-коду.



Материал предназначен для специалистов здравоохранения
SAF_RU-16755. Дата одобрения 03.05.2023. Дата истечения 02.05.2025.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2023;
61(3)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

O.A. Nikitinskaya – PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Иностранные члены редколлегии:

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

EDITORIAL BOARD:

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

Foreign members of the Editorial Board:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

З.С. Алекберова, Москва, Россия
Р.М. Балабанова, Москва, Россия
А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
В.Н. Коваленко, Киев, Украина
В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
Г.В. Лукина, Москва, Россия
В.И. Макарова, Архангельск, Россия
Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
Ю.В. Муравьев – Москва, Россия
Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
А.П. Ребров, Саратов, Россия
А.В. Смирнов, Москва, Россия
Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
Т.М. Черных, Воронеж, Россия
Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova, Moscow, Russia
R.M. Balabanova, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
G.V. Lukina, Moscow, Russia
V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
Yu.V. Murav'ev – DM, Moscow, Russia
E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia
A.P. Rebrov, Saratov, Russia
A.V. Smirnov, Moscow, Russia
N.F. Soroka, Minsk, Belarus
V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

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

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

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

Научно-практическая ревматология,
2023;61(3):243–392
© 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 28.06.2023
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

ПЕРЕДОВАЯ

- К 100-летию со дня рождения академика РАН В.А. Насоновой. Остеопороз: вчера, сегодня, завтра. 249
Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, Е.Л. Насонов

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Обновленные рекомендации Американской коллегии ревматологов/Американской ассоциации хирургов тазобедренного и коленного суставов по периоперационному назначению противоревматических препаратов пациентам с ревматическими заболеваниями, которым выполняется тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава 2022. 260
В.Н. Амирджанова, М.А. Макаров, А.Е. Каратеев, А.Э. Храмов, С.В. Маглеваний, А.В. Розов, В.А. Нестеренко, Е.Л. Насонов

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности. 268
А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов, С.И. Глухова

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Ревматоидный артрит как клиничко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. 276
Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева, Д.А. Дибров

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. 292
Т.М. Решетняк, Н.М. Кошелева, Е.Л. Насонов

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Кардиоваскулярные проявления системной красной волчанки: значение сердечной недостаточности. 298
Р.А. Каратеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб). 307
А.А. Баранов, И.Б. Виноградова, О.Н. Аношенкова, О.В. Антипова, Е.А. Богданова, Ю.Ю. Грабовецкая, Е.П. Иливанова, А.Н. Калягин, И.Н. Кушнир, Н.А. Лапкина, М.В. Мокроусова, О.Б. Несмеянова, Н.М. Никитина, П.А. Шестерня, Н.В. Юдина, Е. Feist, Е.Л. Насонов

- Разработка порога вмешательства для мужчин Российской Федерации при подсчете 10-летней вероятности переломов по FRAX: консенсус экспертов Российской ассоциации по остеопорозу. 320
Е.Н. Гладкова, О.А. Никитинская, И.А. Скрипникова, М.А. Мяжкова, И.А. Баранова, Ж.Е. Белая, К.Ю. Белова, Л.П. Евстигнеева, О.Б. Ершова, Б.В. Заводовский, О.В. Косматова, Э.Н. Оттева, Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова, А.К. Сулейманова, Н.В. Торопцова, Т.Т. Цориев, О.М. Лесняк

- Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом: опыт 6-летнего применения. 330
Г.М. Тарасова, Б.С. Белов, Т.М. Решетняк, М.В. Черкасова

- Гиперлептинемия как маркер различных фенотипов избыточного веса у женщин с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. 339
Л.В. Кондратьева, Ю.Н. Горбунова, Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова

- Овариальный резерв при системной склеродермии. 349
Р.Г. Голова, Л.П. Ананьева, З.С. Алекберова, С.И. Глухова, М.А. Черкасова, Л.А. Гарзанова, О.А. Конева, Т.М. Решетняк

- Ревматические заболевания как причина госпитализации больных по скорой помощи. 356
А.С. Повзун, В.И. Мазуров, Е.В. Щемелева, К.А. Повзун, Е.Ю. Ковальчук, В.А. Костенко

- Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента!. 361
Е.Ю. Полищук, А.Е. Каратеев, А.С. Потапова, Е.С. Филатова, В.Н. Хлабоцина, В.Н. Амирджанова, А.М. Лиля

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Генно-инженерные биологические препараты в терапии серопозитивного ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного одноцентрового исследования	369
<i>М.И. Каледа, Э.А. Колхидова, И.П. Никишина</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Факторы, определяющие развитие посттравматической боли и посттравматического остеоартрита	377
<i>А.А. Черникова, А.Е. Каратеев, М.А. Макаров, Е.И. Бялик, С.А. Макаров, В.Е. Бялик, В.А. Нестеренко, Дудникова П.Е.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром Сусака: эффективность монотерапии ритуксимабом	385
<i>Т.В. Бекетова</i>	

Резолюция совета экспертов «Современные стратегии терапии системной красной волчанки»	389
---	-----

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- To the 100th anniversary of the birth of academician V.A. Nasonova. Osteoporosis: Yesterday, today, tomorrow249
Natalia V. Toroptsova, Oksana A. Nikitinskaya, Evgeny L. Nasonov

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Updated American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty 2022.260
Vera N. Amirjanova, Maxim A. Makarov, Andrey E. Karateev, Alexander E. Khramov, Sergey V. Maglevaniy, Alexander V. Rozov, Vadim A. Nesterenko, Evgeny L. Nasonov

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- The use of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac (Sputnik V) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: safety issues-news.....268
Aleksandr N. Kulikov, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov, Svetlana I. Glukhova

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease276
Evgeny L. Nasonov, Anastasia S. Avdeeva, Danil A. Dibrov

REVIEWS AND LECTURES

- Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth292
Tatiana M. Reshetnyak, Nadezhda M. Kosheleva, Evgeny L. Nasonov

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: the significance of heart failure298
Roman A. Karateev

ORIGINAL RESEARCH

- Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Switching from interleukin 6 receptor inhibitors to interleukin 6 inhibitor (olokizumab)307
Andrey A. Baranov, Irina B. Vinogradova, Olga N. Anoshenkova, Olga V. Antipova, Ekaterina A. Bogdanova, Yulia Y. Grabovetskaya, Elena P. Ilivanova, Alexey N. Kalyagin, Irina N. Kushnir, Natalia A. Lapkina, Marina V. Mokrousova, Olga B. Nesmeyanova, Natalia M. Nikitina, Pavel A. Shesternya, Natalia V. Yudina, Eugen Feist, Evgeny L. Nasonov

- FRAX-based intervention thresholds for men in the Russian Federation: Expert consensus of the Russian association on osteoporosis320
Elena N. Gladkova, Oksana A. Nikitinskaya, Irina A. Skripnikova, Margarita A. Myagkova, Irina A. Baranova, Zhanna E. Belaya, Kseniia Yu. Belova, Ludmila P. Evstigneeva, Olga B. Ershova, Boris V. Zavodovskii, Olga V. Kosmatova, Elvira N. Otteva, Yuliya V. Polyakova, Larissa E. Sivordova, Angelina K. Suleymanova⁵, Natalia V. Toroptsova, Timur T. Tsoriev, Olga M. Lesnyak

- Vaccination of pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: experience of 6 years of use330
Galina M. Tarasova, Boris S. Belov, Tatiana M. Reshetnyak, Mariya V. Cherkasova

- Hyperleptinemia as a marker of various phenotypes of overweight in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.339
Liubov V. Kondrateva, Yulia N. Gorbunova, Tatiana A. Panafidina, Tatiana V. Popkova

- Ovarian reserve in patients with systemic sclerosis.349
Regina G. Goloeva, Lidia P. Ananyeva, Zemfira S. Alekberova, Svetlana I. Glukhova, Mariya V. Cherkasova, Lyudmila A. Garzanova, Olga A. Koneva, Tatiana M. Reshetnyak

- Rheumatic diseases as a reason for emergency hospitalization.356
Anton S. Povzun, Vadim I. Mazurov, Elena V. Shchemeleva, Ksenia A. Povzun, Evgeny Yu. Kovalchuk, Viktor A. Kostenko

- Need to assess the effect of therapy? Ask the patient!361
Elena Yu. Polishchuk, Andrey E. Karateev, Alena S. Potapova, Ekaterina S. Filatova, Viktoriya N. Khlaboshchina, Vera N. Amirjanova, Alexander M. Lila

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Biological therapy of seropositive juvenile idiopathic arthritis: Results of a retrospective single-center study**369
Maria I. Kaleda, Zarina A. Kolkhidova, Irina P. Nikishina

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Factors determining the development of post-traumatic pain and post-traumatic osteoarthritis**377
Anastasia A. Chernikova, Andrey E. Karateev, Maxim A. Makarov, Evgeny I. Bialik, Sergey A. Makarov, Valerii E. Bialik, Vadim A. Nesterenko, Polina E. Dudnikova

CLINICAL OBSERVATION

- Susac syndrome: The effectiveness of Rituximab monotherapy**385
Tatiana V. Beketova
- Резолюция совета экспертов «Современные стратегии терапии системной красной волчанки»**389

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



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

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

Контакты: Торопцова Наталья Владимировна
torop@iramn.ru
Contacts: Natalia Toroptsova
torop@iramn.ru

Поступила 04.04.2023
Принята 24.04.2023

Остеопороз: вчера, сегодня, завтра

Н.В. Торопцова¹, О.А. Никитинская¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

Остеопороз (ОП) — широко распространенное заболевание, связанное с увеличением хрупкости костной ткани и повышенным риском переломов, которое может протекать изолированно или осложнять течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Большой вклад в изучение ОП в Российской Федерации внесли В.А. Насонова, Л.И. Беневоленская и сотрудники Научно-исследовательского института ревматологии. В статье представлены основные достижения, полученные за последние 30 лет, в разработке данной проблемы в нашей стране и за рубежом и перспективы антиостеопоротической терапии.

Ключевые слова: остеопороз, иммуновоспалительные ревматические заболевания, цитокины, лечение остеопороза, академик В.А. Насонова

Для цитирования: Торопцова НВ, Никитинская ОА, Насонов ЕЛ. Остеопороз: вчера, сегодня, завтра. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):249–259.

OSTEOPOROSIS: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Natalia V. Toroptsova¹, Oksana A. Nikitinskaya¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Osteoporosis (OP) is the most common bone disorder associated with an increase bone fragility and a high fracture risk, which can be an isolated condition or a comorbidity of immuno-inflammatory rheumatic diseases. A great contribution to the study of OP in the Russian Federation was made by V.A. Nasonova, L.I. Benevolenskaya and scientific researchers of the Institute of Rheumatology. The article presents the main achievements that have occurred over the past 30 years in the development of this problem in our country and abroad, and the perspectives of osteoporosis treatment.

Key words: osteoporosis, immuno-inflammatory rheumatic diseases, cytokines, treatment of osteoporosis, academician V.A. Nasonova

For citation: Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Nasonov EL. Osteoporosis: Yesterday, today, tomorrow. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):249–259 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-249-259

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся как уменьшением массы костной ткани, так и нарушением ее архитектоники, что проявляется снижением прочности кости и повышением риска переломов [1]. В основе заболевания лежит нарушение процессов костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани (остеокласты) и снижением костеобразования (остеобласты) [2]. Указанные процессы регулируются остеотропными гормонами, среди которых два гормона,

влияющих на кальциевый гомеостаз, — паратиреоидный гормон (ПТГ) и 1,25-дигидроксивитамин D3 (витамин D), и другие — кальцитонин, половые гормоны (эстрогены и андрогены), гормон роста, тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды (ГК). Остеокласты (ОК) экспрессируют рецепторы для кальцитонина, эстрогенов и ГК, а остеобласты (ОБ) — для тиреоидных гормонов, витамина D, ПТГ, эстрогенов и ГК. Наряду с центральной регуляцией развитие и дифференцировка ОБ и ОК контролируются синтезирующимися в костном мозге факторами роста, цитокинами

и молекулами адгезии, которые интегрируют взаимодействие костных клеток и матрикса, эффекты системных гормонов и механических сигналов. Центральное место в регуляции резорбтивной активности ОК занимает система RANKL/RANK/OPG (Receptor activator of NF- κ B/receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin). Однако некоторые «провоспалительные» цитокины могут стимулировать образование и стимуляцию ОК без участия RANKL и OPG. К ним относятся интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). В то же время ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-33, ИЛ-18 и интерферон γ (ИФН- γ) ингибируют развитие ОК. Единственными медиаторами, стимулирующими ОБ, являются костные морфогенные белки 2 и 4, относящиеся к семейству трансформирующего фактора роста β (ТФР- β).

Доказано, что развитие остеопороза связано как с генетической предрасположенностью, особенностями образа жизни, низкой физической активностью, воспалением, так и с наличием сопутствующих заболеваний и приемом некоторых лекарственных препаратов [2].

Первичный остеопороз

Клинические проявления болезни, характеризующиеся повышенной ломкостью костей, были описаны в начале XIX века, а в 1984 г. Вильям Олбрайт впервые выделил ОП как самостоятельное заболевание. Но только после того, как в 1994 г. группой экспертов Всемирной организации здравоохранения были предложены диагностические критерии остеопороза, основанные на количественной оценке минеральной плотности кости (МПК) различных отделов скелета [1], стали появляться данные о распространенности этого заболевания в различных регионах мира. Первые данные по эпидемиологии ОП в России были получены в Институте ревматологии РАМН под руководством академика Валентины Александровны Насоновой. Сотрудниками отдела эпидемиологии и генетики ревматических заболеваний, возглавляемого профессором Лидией Ивановной Беневоленской, была проведена работа по выявлению ОП и факторов риска его развития на популяционной выборке жителей в возрасте 50 лет и старше одного из районов Москвы, и по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости ОП был диагностирован почти у 34% женщин и 27% мужчин, а остеопения, которая, как известно, при наличии других факторов риска также может свидетельствовать о высоком риске перелома, была обнаружена у 43 и 44% соответственно [3]. Материалы эпидемиологического исследования, проведенного в Институте ревматологии, до настоящего времени остаются классическими, поскольку методология получения данных позволила экстраполировать их на все население России. Было установлено, что ОП в стране страдают около 14 млн человек, а остеопения имеет место у 20 млн [4]. Все последующие работы, оценивавшие частоту ОП на различных выборках и в разных регионах страны, в той или иной степени подтверждали эти данные.

Участие Института ревматологии в двух международных исследованиях — EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) [5, 6] и EPOS (Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study) [7] — позволило не только получить

качественные данные по частоте ОП, но и оценить распространенность переломов позвонков с применением впервые в нашей стране морфометрических методов, основанных на количественном определении высоты тела позвонка и их соотношений. Так, в одномоментном исследовании переломы позвонков были выявлены у 8,8% женщин и у 7,5% мужчин в возрасте 50 лет и старше; в проспективной части работы установлено, что через 2 года новые переломы данной локализации были обнаружены у 9,9% женщин и 5,9% мужчин [3], что свидетельствовало о том, что переломы позвоночника являются одними из частых переломов среди пожилого населения.

Данные представленных эпидемиологических исследований послужили основанием для приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации по созданию в 1997 г. на базе Института ревматологии Центра по профилактике остеопороза федерального значения. В.А. Насонова возложила руководство Центром на Л.И. Беневоленскую. В число основных задач Центра входили организация и проведение научных исследований по актуальным аспектам ОП, разработка и внедрение лечебных и профилактических программ, организационно-методическая и консультативная помощь, обучение специалистов различного профиля, пропаганда знаний среди врачей и населения. В соответствии с приказом, во многих городах России созданы региональные центры по остеопорозу на базе многопрофильных больниц областного и республиканского значения.

Так как до начала 1990-х годов в Российской Федерации практически отсутствовала официальная статистика по частоте переломов различной локализации, Институт ревматологии были инициированы исследования, направленные на устранение этого пробела. Первые данные, полученные в двух городах центрального региона России, показали, что среди лиц в возрасте 50 лет и старше частота переломов бедра составила 61 случай на 100 тыс. населения [3]. Позже, в 1998 г., когда было проведено многоцентровое ретроспективное исследование по изучению частоты основных остеопоротических переломов (ОП-переломов) в 16 городах Российской Федерации за период 1992–1997 гг., оказалось, что при минимальной травме частота переломов бедра в среднем была выше и составила 100,9, а частота переломов предплечья — 426,2 на 100 тыс. населения [3]. Эта и последующие работы по оценке частоты основных переломов, связанных с ОП, легли в основу российской модели определения 10-летней вероятности перелома по индексу FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), которая в настоящее время используется для диагностики ОП и принятия решения о назначении лечения [8].

Сотрудники Института ревматологии одними из первых в нашей стране показали высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди женщин в постменопаузе в исследовании, посвященном профилактике постменопаузального остеопороза в амбулаторной практике, выполненном в 2003–2006 гг. Оказалось, что только 3,5% обследованных женщин в постменопаузе имели нормальные показатели 25(OH)D в крови, а остальные — недостаточность и дефицит витамина D [9]. При этом назначение в течение 3 лет препаратов, содержащих, помимо кальция, витамин D, было более эффективным по сравнению с назначением только препаратов кальция в отношении как сохранения МПК у женщин с остеопенией, так и улучшения общего состояния

пациенток [9]. Сравнение в многоцентровом исследовании эффективности различных видов лечебно-профилактических вмешательств подтвердило, что длительное применение препаратов кальция в сочетании с витамином D3 является эффективным и безопасным методом профилактики ОП у женщин в постменопаузе, а также показало, что выполнение физических упражнений приводит к увеличению физической активности, уменьшению степени ограничения движений в повседневной жизни и к усилению влияния принимаемых препаратов на МПК [10]. Только 60% женщин были готовы поменять образ жизни, увеличив потребление кальция с пищей, но, как было установлено в исследовании, на срок не более 2 лет [10].

В лаборатории генетики Института ревматологии были проведены поиски генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ОП. Изучались ассоциации полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов α и β ($ER\alpha$ и $ER\beta$), костного морфогенного белка 4 ($BMP4$, bone morphogenetic protein), белка, родственного семейству белков рецептора протеинов низкой плотности ($LPR5$, low-density lipoprotein receptor-related protein 5), остеопротегерина (ОПГ), ИЛ-1 β и антагониста рецептора ИЛ-1 β (IL-1RA) со значениями МПК и риском перелома [11–13]. Были выделены полиморфизмы генов $ER\alpha$, $BMP4$, $LPR5$ и ОПГ, связанные с низкой МПК, и ОПГ, ассоциированные с риском переломов. Помимо этого, пилотные исследования по выявлению связи полиморфизмов отдельных генов с эффективностью лечения ОП показали, что лучшими ответчиками на терапию бисфосфонатами являются носители определенного генотипа полиморфизма гена геранилгеранилдифосфат синтазы 1, а ответчиками на терапию стронцием ранелатом – лица, имеющие определенный полиморфизм гена рецептора витамина D и генотип гена, кодирующий моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 [14, 15].

Под руководством ученицы В.А. Насоновой и Л.И. Беневоленской д.м.н. Натальи Владимировны Торопцовой с целью разработки программы ранней диагностики и адекватной профилактики ОП и его осложнений было проведено исследование по изучению потребности населения в возрасте 50 лет и старше в медицинской помощи в отношении этого заболевания, которое охватило несколько федеральных округов Российской Федерации и получило название «Остеоскрининг Россия». В результате работы выявлены наиболее распространенные факторы риска ОП, к которым относятся недостаточное потребление кальция с продуктами питания, низкая физическая активность, предшествующие низкоэнергетические переломы в возрасте после 40 лет, вторичные причины ОП, курение и злоупотребление алкоголем у мужчин [16]. Оценена 10-летняя вероятность переломов с помощью Российской модели FRAX и установлено, что 31% женщин и 4% мужчин в возрасте 50 лет и старше имели высокий риск переломов и нуждались в назначении патогенетического лечения ОП [17]. С учетом лиц, у которых был выявлен ОП по результатам периферической рентгеновской денситометрии, число женщин, которым требовалась терапия ОП, увеличилось до 35%, а количество мужчин – до 22% [18].

Длительное наблюдение пациентов в центре остеопороза Института ревматологии позволило оценить прогностическую ценность модели FRAX, которая была специально разработана для нашей страны и предложена для применения в клинической практике в 2012 г. Анализ данных женщин, наблюдавшихся не менее 10 лет, показал,

что FRAX имеет умеренные чувствительность, специфичность и точность и прогнозирует риск перелома лучше, чем МПК позвоночника или шейки бедра [18, 19]. Женщины с высоким риском перелома по FRAX имели риск нового перелома в 2,3 раза выше по сравнению с теми, у кого значение 10-летнего риска было ниже порога терапевтического вмешательства ($p = 0,004$). При этом наличие хотя бы одного перелома в анамнезе при высоких значениях FRAX повышало риск возникновения повторных переломов более чем в 3 раза ($p = 0,022$). Также было рассчитано, что у лиц в возрасте 50 лет и старше с низким риском перелома по FRAX при наличии одного фактора риска повторную оценку 10-летней вероятности перелома надо проводить каждые 18 мес., а при отсутствии факторов риска – каждые 2 года до достижения возраста 65 лет [18]. Поиск наиболее эффективного порога терапевтического вмешательства, основанного на определении риска перелома по FRAX, позволил доказать, что возраст-зависимый порог является наиболее предпочтительным методом выявления пациентов, которым необходимо проводить лечение ОП для профилактики новых переломов [20].

В последнее десятилетие особое внимание уделяется социально-экономическим аспектам и качеству жизни пациентов при различных заболеваниях. Сотрудники Института ревматологии активно занимаются данным направлением исследований, и лаборатория остеопороза провела работу по оценке качества жизни у пациентов с ОП, перенесших ОП-переломы. Отмечено, что ухудшение качества жизни при осложненном ОП связано не только с болями и ухудшением функциональной активности, но и с психоэмоциональными нарушениями [21]. В зависимости от локализации перелома восстановление качества жизни происходило через 12–24 мес., за исключением переломов бедра и позвоночника, при которых улучшение отмечалось через 3 года. Данное исследование было частью многоцентрового международного наблюдательного исследования ICUROS (International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study), в котором у пациентов, перенесших перелом бедренной кости, позвоночника или дистального отдела предплечья, определяли динамику показателя HSUV (health start utility values), рассчитанного на основании опросника EQ-5D-3L [22, 23]. Значение этого показателя статистически значимо снижалось сразу после случившегося перелома любой локализации и через 18 мес. оставалось низким у пациентов с переломами бедра и позвоночника ($p < 0,001$).

Осложненный ОП приводит к существенным экономическим потерям независимо от локализации ОП-перелома [24]. Однако стоимость антиостеопоротических лекарственных средств занимает незначительную долю в структуре общих затрат на лечение и составляет только 7%, что связано с их редким назначением врачами первичного звена здравоохранения, по сравнению с 44% стоимости на госпитальные затраты и 12% – на социальные выплаты.

Начиная с 1990-х годов, Институт ревматологии активно принимал участие в многочисленных международных клинических исследованиях по оценке эффективности и переносимости препаратов для лечения ОП, которые послужили основанием для их регистрации в мире и России, в том числе ибандроновой и золедроновой кислот, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (базедоксифен), моноклональных антител (МАТ) к склеростину (ромосозумаб), а также алендроновой кислоты, терипаратида,

стронция рanelата, деносуаба [25–29]. Большое внимание в лаборатории остеопороза было уделено приверженности лечению ОП, учитывая данные многочисленных исследований, констатирующих низкую приверженность терапии этого заболевания и, как следствие, недостижение желаемого эффекта лечения [30–32]. Было выявлено, что определение уровня витамина D в сыворотке крови ($p=0,009$), расчет 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов (FRAX®) ($p=0,022$), ежегодное мониторирование терапии с использованием денситометрии ($p=0,0158$) и показателей биохимических анализов крови ($p=0,0043$), регулярное посещение врача, наблюдающего пациента по поводу ОП ($p=0,003$), а также упрощение режима дозирования и применение парентеральных форм используемых препаратов для лечения ОП ($p=0,036$) позитивно влияли на приверженность пациентов терапии ОП [32].

На основании проведенных исследований разработана программа ранней диагностики, профилактики и лечения ОП и создан алгоритм оказания помощи больным с ОП и в группах риска, который был включен в российские клинические рекомендации, подготовленные Ассоциацией ревматологов России (АРР) [33].

Остеопороз при ревматических заболеваниях

Ревматические заболевания относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической воспалительной патологии человека. В настоящее время очевидно, что ОП не только занимает важное место в структуре заболеваемости и смертности пожилых людей как первичное заболевание, но и играет большую роль в течении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), являясь как коморбидным состоянием, так и их осложнением.

В патогенезе ОП участвуют различные иммунные механизмы, составляющие основу иммунопатогенеза ИВРЗ. Так, избыточная потеря костной ткани, приводящая к дефициту костной массы и нарушению микроархитектоники, в сочетании с неадекватным увеличением костеобразования в ответ на возросшее костное разрушение в первую очередь связано с активацией Т-лимфоцитов и нарушением баланса между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [2].

Новая эра в понимании процессов ремоделирования костной ткани и регуляции цитокин-зависимой резорбции костной ткани при ИВРЗ связана с открытием в конце прошлого столетия системы RANKL/RANK/ОПГ, относящейся к семейству лигандов и рецепторов ФНО, которые играют ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов и могут быть молекулярными посредниками других медиаторов ремоделирования костной ткани. RANKL играет основную роль как в локальной, так и в системной потере костной ткани. Провоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23 участвуют в RANKL-зависимом остеокластогенезе, дифференцировке и активации остеокластов, а отдельные цитокины (например, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) не только стимулируют остеокластогенез, но и подавляют остеобластогенез [2].

Кроме того, в регуляции костного обмена принимает участие канонический Wnt/ β -катенин-сигнальный путь, который принимает участие в дифференцировке ОБ, активируя транскрипцию специфических для ОБ генов и действуя как главный регулятор остеогенеза [34]. Ингибиторы Wnt/ β -катенин-сигнального пути, родственные

Dickkopf белок 1 (Dkk-1) и склеростин противодействуют активности системы Wnt, связываясь с трансмембранными рецепторами и приводя к нарушению созревания ОБ. Помимо этого, увеличение Dkk-1 и склеростина связано с активацией ОК [35]. Также было продемонстрировано, что Dkk-1 является одним из важных регуляторов ремоделирования субхондральной кости в области суставов [36], увеличение которого было связано с повышенным риском ОП и костных эрозий у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [37]. Согласно представленному в 2018 г. метаанализу, уровни Dkk-1 в сыворотке были значительно выше при РА по сравнению со здоровым контролем [38]. Продукция Dkk-1 усиливается главным образом провоспалительными цитокинами [36], но имеются данные о том, что ПТГ может частично опосредовать секрецию Dkk-1, особенно при РА [37]. При анкилозирующем спондилите потеря костной ткани и количество переломов также ассоциировались с высоким уровнем Dkk-1, концентрация которого возрастала при увеличении С-реактивного белка (СРБ). Выявлена положительная корреляция Dkk-1 с индексами активности и функциональной недостаточности [11].

В развитии ОП при РА играют роль не только перечисленные ранее факторы, но и гиперпродукция антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые могут приводить к активации остеокластогенеза как за счет прямого действия, связываясь с цитруллинированными белками на клеточной поверхности преостеокластов и тем самым усиливая их дифференцировку в зрелые ОК, так и через активацию иммунных клеток с последующим высвобождением провоспалительных остеокластогенных цитокинов [40]. В проведенных исследованиях у АЦЦП-позитивных пациентов с РА была показана отрицательная корреляция между уровнем АЦЦП и МПК в шейке бедра и позвоночнике, а также более выраженная деструкция суставов и околоуставной ОП по сравнению с АЦЦП-негативным контролем [41–43].

Кроме того, была продемонстрирована роль нейтрализующих АТ к ОПГ в костном обмене. АТ связываются с ОПГ, вследствие чего увеличивается относительно свободная концентрация RANKL, что приводит к усилению остеокластогенеза. Так, у пациентов с РА выявлена ассоциация между уровнем АТ к ОПГ и маркером костной резорбции С-терминальным тепепептидом коллагена I типа (СТХ), повышение уровня которого связано с увеличением резорбции кости [44]. А у пациентов с аксиальным спондилоартритом наличие АТ к ОПГ ассоциировалось с более низкими показателями МПК как в области шейки, так и в проксимальном отделе бедренной кости в целом, а также с наличием переломов в анамнезе [45].

Данных о роли аутоантител в регуляции костного метаболизма при системной красной волчанке (СКВ) очень мало. По предварительным данным, отмечена негативная связь между уровнем антител к SS-A/Ro и МПК проксимального отдела бедра [46].

К факторам, которые способствуют развитию ОП и переломов у пациентов с ИВРЗ, можно также отнести ограничение физической активности, прием лекарственных препаратов, негативно влияющих на костный обмен, в частности ГК, гормональные нарушения, поражение почек, ограничение инсоляции, приводящее к дефициту витамина D, а также возраст, семейный анамнез, образ жизни и низкий индекс массы тела (ИМТ) [2, 34].

Известно, что длительное лечение ГК представляет собой независимый фактор риска ОП у пациентов с РА. Однако низкие дозы и краткосрочное лечение ГК у пациентов с активным РА могут оказывать благоприятный эффект за счет уменьшения резорбции кости, вызванной системным воспалением. Тем не менее, ГК оказывают хорошо документированное негативное воздействие на костный гомеостаз, и другие исследования показали, что даже низкие дозы или внутрисуставное введение ГК могут играть важную роль в повышении риска переломов у пациентов с РА [34].

Первые исследования, посвященные изучению ОП при ИВРЗ в России, были инициированы В.А. Насоновой в 90-х годах прошлого столетия. Данные работы проходили как под ее непосредственным руководством, так и под руководством ее учеников – сотрудников Института ревматологии РАМН; также это направление в последующем возглавил академик РАН Евгений Львович Насонов, который большое внимание уделял остеоиммунологии. Уже в 1997 г. вышла в свет монография «Проблема остеопороза в ревматологии», подготовленная Е.Л. Насоновым, И.А. Скрипниковой и В.А. Насоновой [47].

Наибольшее количество работ представлено исследованиями по изучению МПК, костного метаболизма, влияния активности и тяжести заболевания, а также лечения ГК и антиостеопоротическими препаратами на течение ОП при РА, которые были проведены сотрудниками Института И.С. Дыдыкиной, Д.А. Гукасян, М.Б. Насоновой, Е.В. Супоницкой, К.А. Касумовой. Были защищены две докторские диссертации (Раскина Т.А., Смирнов А.В.), выполненные при научном консультировании академика В.А. Насоновой, первая из которых была посвящена метаболизму костной ткани при РА, а во второй были представлены сравнительные данные состояния МПК в различных отделах скелета у женщин с РА, СКВ, болезнью Шегрена (БШ) и остеоартритом (ОА).

В последующем под руководством академика Е.Л. Насонова была проведена большая многоцентровая программа «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», в которой участвовали 9 центров из Москвы, Кемерово, Санкт-Петербурга, Воронежа, Тулы, Новосибирска, Ульяновска и Красноярска. В результате этой работы были защищены несколько кандидатских диссертаций в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (аспиранты М.М. Подворотова, Е.В. Петрова и П.С. Коваленко, младший научный сотрудник Е.А. Таскина). В данном исследовании показана высокая частота ОП как среди пациенток в постменопаузе (59,0%), так и у фертильных женщин (31,4%); выделены факторы риска ОП: для первых – возраст, длительность РА, функциональная недостаточность по HAQ (Health Assessment Questionnaire), высокий уровень СРБ, число эрозий и число суженных щелей по Шарпу, длительность приема и кумулятивная доза ГК; для молодых женщин – воспалительная активность по DAS28 (Disease Activity Score 28) и высокий уровень СРБ, а также кумулятивная доза ГК [48, 49]. Низкоэнергетические переломы в анамнезе были зарегистрированы у 39,8% пациентов с РА, из них у половины было более одного случая перелома. Наиболее частой локализацией являлись позвонки (18,8%) и кости предплечья (18,0%), у 9,9% обследованных лиц произошел перелом проксимального отдела бедренной кости. Факторами риска переломов явились возраст, длительный прием

и высокая кумулятивная доза ГК, низкие значения МПК, тяжелое течение РА и присутствие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, поражение желудочно-кишечного тракта, амилоидоз) [50].

Наличие ОП и переломов может рассматриваться как показатель тяжести заболевания и активности воспаления, а также риска сердечно-сосудистых катастроф. Так, в работе Т.Н. Гавва, выполненной под руководством Е.Л. Насонова, была продемонстрирована связь между концентрацией высокочувствительного СРБ, МПК и сердечно-сосудистыми нарушениями у больных РА (нарастанием клинических проявлений атеросклероза – чаще регистрировались ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт; высокий показатель суммарного коронарного риска). Атеросклеротические бляшки статистически значимо чаще выявлялись у больных РА с переломами вне зависимости от показателя МПК [51].

Среди работ, посвященных лечению ОП у больных РА, следует отметить исследование, проведенное в нашем Институте, по изучению влияния генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) деносуаба, представляющего собой мАТ к RANKL, на течение как ОП, так и самого РА. Было показано, что применение данного препарата приводило к статистически значимому приросту МПК как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедренной кости, сопоставимому с аналогичными показателями у пациентов с постменопаузальным ОП. Ответ на лечение у пациентов РА не зависел от исходных уровней СРБ, ИЛ-6, ревматоидного фактора (РФ) и АЦЦП. Деносуаб продемонстрировал свою эффективность как у пациенток, не принимавших ГК, так и у лиц, использовавших этот класс препаратов в терапии РА. Эффективность лечения деносуабом у больных РА также была подтверждена статистически значимым снижением уровня костных маркеров СТХ, остеокальцина и костной щелочной фосфатазы (КЩФ) [52]. Прирост МПК продолжился и через 24 месяца терапии. Кроме того, отмечалось отсутствие увеличения счета эрозий в суставах кистей у 87,9% и числа суженных суставных щелей – у 90,9% пациентов через 12 месяцев лечения. Позитивность по РФ и АЦЦП у пациентов с РА и ОП, получавших деносуаб, не оказала негативного влияния на динамику МПК, при этом счет эрозий в группе РФ/АЦЦП+ увеличился, а исходная активность РА не повлияла на динамику счета эрозий [53]. В то же время терапия деносуабом не оказала влияния на активность РА и функциональный статус больных [54].

Сегодня в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой продолжают работы, посвященные изучению ОП при других ИВРЗ. В частности, проводится исследование по изучению ОП при системной склеродермии (ССД), которое продемонстрировало его высокую частоту как среди женщин в постменопаузе (45,5%), так и среди мужчин (23%). Переломы в анамнезе или во время обследования выявлены у 37,3% и 34,6% пациентов соответственно, при этом на долю переломов позвонков приходилось от 50 до 78% [55]. Определены факторы, негативно влияющие на состояние МПК у женщин в постменопаузе с ССД: низкий ИМТ, длительность постменопаузы, уровень витамина D, кумулятивная доза и длительность приема ГК, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [56].

В последние годы особый интерес представляет определение композиционного состава тела с выявлением

пациентов, имеющих саркопению (СП) или остеосаркопению, наличие которых повышает риск падений и переломов среди пожилых людей. Проведенное нами исследование среди больных РА и ССД продемонстрировало, что СП встречается у 13,1% и 17,4%, а остеосаркопения – соответственно у 16,7% и 26,1% лиц, страдающих данными ИВРЗ. Были выявлены факторы, ассоциирующиеся с наличием саркопенического фенотипа: ИМТ < 25 кг/м²; прием ГК; уровень 25(ОН)D < 30 нг/мл; наличие ОП [57].

ОП и ОА ранее считались взаимоисключающими заболеваниями, однако обследование пациентов с ОА показало, что 64% имели сниженную МПК: 17% – ОП и 47% – остеопению хотя бы в одном из отделов скелета, при этом 20% пациентов уже имели в анамнезе переломы с преимущественной локализацией в дистальном отделе предплечья [58].

Еще одним направлением в исследованиях является изучение влияния терапии ГИБП на МПК у пациентов с ИВРЗ. Первые данные были представлены в работах по применению МАТ к ФНО у больных с РА. ФНО- α стимулирует остеокластогенез и активность ОК как напрямую, так и через стимуляцию экспрессии RANKL. Также он снижает образование ОБ посредством супрессии RUNX2 (runt-related transcription factor 2) и остеокальцина. Ингибиторы ФНО эффективны в отношении эрозивного процесса в суставах и деструкции суставов, снижают активность заболевания и приводят к улучшению состояния больных РА [59]. В работах по изучению влияния инфликсимаба, а затем адалимумаба и этанерцепта показано стабильное состояние МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижение маркеров костной резорбции и повышение маркеров костеобразования [60, 61]. Проведенный систематический обзор и метаанализ исследований по применению биологических препаратов не выявил влияния ингибиторов ФНО на риск переломов у больных РА [62]. Возможно, это связано с тем, что ингибиторы ФНО назначались наиболее тяжелым больным с РА, у которых ожидаемо риск переломов был выше, чем у пациентов, получавших только базисные противовоспалительные препараты, а отсутствие более высокой частоты переломов у этих пациентов может рассматриваться как положительный эффект лечения.

Применение ингибитора рецептора ИЛ-6 тоцилизумаба приводило к позитивному балансу маркеров костного обмена – повышению уровня P1NP и снижению СТХ, а также к небольшому повышению или стабилизации МПК у больных РА [63, 64]. По данным Y. M. Chen и соавт. [65], статистически значимое увеличение МПК в проксимальном отделе бедра на фоне лечения тоцилизумабом отмечалось только у АЦЦП-позитивных и принимавших ГК в дозе ≥ 5 мг/сут. пациентов.

В небольшом проспективном нерандомизированном исследовании показано положительное влияние блокатора костимуляции Т-клеток абатацепта на МПК шейки бедра у больных РА, в то время как в позвоночнике не было выявлено статистически значимых изменений [66]. Кроме того, на фоне применения абатацепта у пациентов отмечалось увеличение уровня маркеров костеобразования и снижение содержания маркеров костной резорбции за счет супрессии RANKL-индуцированного образования ОК и адгезии остеопонтин-индуцированных ОК к костной поверхности.

МАТ к CD20 В-клеток ритуксимаб доказал свою эффективность в профилактике прогрессирования эрозивного процесса у больных РА. Исследования по определению его влияния на МПК и костные маркеры единичные. Так, в работе по изучению МПК на фоне 12-месячного лечения ритуксимабом отмечалось ее стабильное состояние в позвоночнике и статистически значимое снижение в шейке и общем показателе бедра. Кроме того, выявлено статистически значимое повышение маркеров костеобразования при отсутствии динамики в показателях маркеров костной резорбции и активности остеоцитов. Наименьшая «ответственность» на лечение была у пациентов с дефицитом витамина D. В то же время отмечалось снижение маркеров воспаления (СРБ, скорость оседания эритроцитов) и активности РА по DAS28-СРБ [67]. В нашем небольшом проспективном 1-годичном исследовании проведена оценка динамики МПК у пациентов с РА, получавших ритуксимаб в сочетании с метотрексатом, по сравнению с больными, лечившимися только метотрексатом. Группы не различались по возрасту, средней продолжительности терапии ГК и их кумулятивной дозе. Статистически значимых различий в динамике МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра между группами получено не было ($p > 0,05$). Не выявлено корреляций между степенью изменения МПК и возрастом, длительностью РА и DAS28 [68]. В небольшом ретроспективном неконтролируемом 18-месячном исследовании отмечалось статистически значимое улучшение состояния МПК в поясничном отделе позвоночника, в то время как в шейке бедра она оставалась стабильной. Статистически значимого влияния на композиционный состав тела получено не было [69]. В работе Т.А. Раскиной и соавт. представлены данные по 4-летнему наблюдению за женщинами с РА, получавших лечение ритуксимабом в сочетании с метотрексатом или только метотрексатом. В первой группе отмечался статистически значимый прирост МПК в шейке бедра, достигнутый через 36 мес. лечения и сохранявшийся к 48 мес., и стабильное состояние в поясничном отделе позвоночника, в то время как в группе метотрексата регистрировалась отрицательная динамика [70].

В единичных исследованиях изучалось возможное влияние ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) на кость. Теоретически ингибиторы JAK могут снижать потерю костной массы и способствовать формированию костной ткани. В исследовании 2021 г., в котором пациенты с РА получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг или 10 мг 2 раза/день в течение 1 года, хорошая клиническая эффективность была связана с остановкой дальнейшей потери МПК по данным денситометрии (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) и количественной компьютерной томографии (QCT, quantitative computed tomography), а также отмечалось повышение концентрации остеокальцина, ОПГ и витамина D3 и снижение уровня СТХ. Нет информации о влиянии ингибиторов JAK на риск переломов [61].

Для лечения ОП при ИВРЗ используются все препараты, зарегистрированные для лечения постменопаузального ОП, однако следует помнить, что рандомизированных исследований, доказавших их эффективность у данной категории больных, не проводилось. В то же время пациенты с различными ИВРЗ были включены в исследования по лечению ГК ОП. Если рассматривать работы по эффективности бисфосфонатов (БФ) при ГК ОП, то было получено статистически значимое снижение риска переломов позвонков на 43% и статистически не значимое снижение

на 21% – риска переломов периферических костей [71]. Для терипаратида также при ГК ОП было продемонстрировано влияние на риск переломов позвонков, который статистически значимо снижался. Кроме того, проведенное исследование по сравнительной эффективности данного препарата у женщин с постменопаузальным ОП и у лиц с ОП на фоне РА, которое показало, что более выраженное изменение маркеров костеобразования через 1 мес., а МПК в шейке бедра к 18 мес. было зарегистрировано у больных РА. В то же время различий между группами по произошедшим переломам получено не было [72]. Анализ четырех проспективных наблюдательных исследований с общим числом 8900 включенных пациентов, среди которых было 900 человек с РА, продемонстрировало, что у больных РА, получавших лечение терипаратидом, отмечалось статистически значимое снижение риска переломов позвонков и периферических костей [73].

Как уже говорилось выше, деносумаб является эффективным препаратом для лечения ОП у больных РА, однако он не влияет на активность самого ИВРЗ. Совместное применение деносумаба и ГИБП приводило как к статистически значимому приросту МПК, в первую очередь в проксимальном отделе бедра, при сочетании с тоцилизумабом, так и к снижению воспалительной активности, уменьшению рентгенологического прогрессирования в большей степени, чем при назначении только ГИБП, в то время как увеличение риска инфекционных осложнений не отмечалось [74–76].

Недавно в России был зарегистрирован еще один противоостеопоротический препарат для лечения постменопаузального ОП – ромосозумаб, представляющий собой мАТ (IgG2) к склеростину, стимулирующий образование костной ткани за счет увеличения активности остеобластов. В 2023 г. опубликовано первое исследование по сравнительной эффективности 12-месячного применения деносумаба и ромосозумаба у больных РА, принимающих ГК. Отмечено сопоставимое статистически значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, а в области шейки и в целом в проксимальном отделе бедра ромосозумаб имел тенденцию к более значительному приросту МПК [77].

Остаются нерешенными вопросы определения влияния ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-17 и ИЛ-23 на костный метаболизм и МПК, а для всех ГИБП и «малых молекул» – на риск

переломов позвонков и периферических костей, так же, как и эффекты комбинаций «таргетных» противовоспалительных препаратов с антирезорбтивными и/или остеонаболическими препаратами, что требует проведения дальнейших спланированных исследований у пациентов с ИВРЗ и ОП.

Благодаря многолетним многочисленным исследованиям ОП превратился из болезни, приводящей к инвалидности, в болезнь, поддающуюся контролю. Однако антиостеопоротические и противовоспалительные препараты, несмотря на высокую эффективность, имеют ограничения, связанные с развитием нежелательных лекарственных реакций, включая остеонекроз челюсти, атипичные переломы и неблагоприятное воздействие на функцию печени и почек. Поэтому разработка новых препаратов, основанная на расширении представлений о механизмах развития ОП, является важным приоритетным направлением клинических и фундаментальных исследований. В настоящее время изучается роль микробиома кишечника, аутофагии, баланса железа (ферроптоз), клеточного старения, мелатонина и некодирующих РНК, микро-РНК и др. в патогенезе ОП [78–81]. Перспективными направлениями лечения ОП предполагается использование экзосом, полученных из стволовых мезенхимальных клеток, мелатонина, пробиотиков, альфа-кетоглутарата, и сенолитиков [78, 79, 82].

Таким образом, проблема ОП остается актуальной, достигнутые успехи в ее изучении неразрывно связаны с Научно-исследовательским институтом ревматологии имени В.А. Насоновой, который будет и дальше оставаться флагманом в изучении этого заболевания в России.

Прозрачность исследования

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802
2. Беневоленская ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеопороза. *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003: 77-104. [Benevolenskaya LI, Nasonov EL. The pathogenesis of osteoporosis. *Rukovodstvo po osteoporozu*. М.: БИНОМ. Laboratoriya znaniy; 2003: 77-104 (In Russ.)].
3. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Эпидемиология остеопороза и переломов. *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003: 10-53. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Epidemiology of osteoporosis and fractures. *Rukovodstvo po osteoporozu*. М.: БИНОМ. Laboratoriya znaniy; 2003: 10-53 (In Russ.)].
4. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Белова КЮ, Гладкова ЕН, Евстигнеева ЛП, Ершова ОБ, и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155-168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, Gladkova EN, Evstigneeva LP, Ershova OB, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155-168 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168
5. Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, et al. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: The EVOS Study. *European Vertebral Osteoporosis Int*. 1997;7(3):175-189. doi: 10.1007/BF01622286
6. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):1010-1018. doi: 10.1002/jbmr.5650110719
7. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group; Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrrecht G, Ismail AA, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European

- Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):716-724. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.716
8. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2012;7:67-73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3
 9. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(1):36-39. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI. Primary osteoporosis prophylaxis with different calcium preparations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(1):36-39 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-554
 10. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ. Новый взгляд на профилактику остеопороза: фокус на Кальций-Д3 Никомед. *Современная ревматология.* 2007;1(1):64-68. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI. New view of the prevention of osteoporosis: focus on Calcium-D3 Nycomed. *Modern Rheumatology Journal.* 2007;1(1):64-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-445
 11. Мякоткин ВА, Крылов МЮ, Казеева ЛЮ, Маслова КА, Торопцова НВ, Никитинская ОА, и др. Оценка значимости полиморфизмов генов *LRP5*, *BMP4*, *TGFβ1* при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(3):8-15. [Myakotkin VA, Krylov MY, Kaseeva LY, Maslova KA, Toroptsova NK, Nikitinskaya OA, et al. Assessment of genes *LRP5*, *BMP4*, *TGFβ1* polymorphisms significance in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(3):8-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-653
 12. Маслова КА, Крылов МЮ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Короткова ТА, Мякоткин ВА, и др. Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(3):16-22. [Maslova KA, Krylov MY, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Korotkova TA, Myakotkin VA, et al. Estrogenic receptors α and β gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(3):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-654
 13. Мякоткин ВА, Крылов МЮ, Гусева ИА, Четина ЕВ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, и др. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в постменопаузе в Москве. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(2):15-20. [Myakotkin VA, Krylov MYu, Guseva IA, Chetina EV, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, et al. Molecular genetic testing of osteoporosis susceptibility in postmenopausal women in Moscow. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-597
 14. Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Демин НВ, Торопцова НВ. Генетические полиморфизмы фARNезилдифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):49-52. [Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Demin NV, Toroptsova NV. Farnesyl diphosphate synthase (FDPS) and geranylgeranyl diphosphate synthase (GGSP1) gene polymorphisms and efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):49-52 (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-49-52
 15. Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):267-271. [Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Strontium ranelate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Impact of vitamin D receptor and monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphisms on bone mineral density: A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):267-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-267-271
 16. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Факторы риска остеопороза и остеопоротических переломов у мужчин в возрасте 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатии.* 2017;20(1):7-11. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Osteoporosis and osteoporotic fractures risk factors in men aged 50 years and older. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(1):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteop201717-11
 17. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX в популяционных выборках 5 регионов России. *Медицинский совет.* 2017;(1S):103-107. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the Russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Medical Council.* 2017;(1S):103-107 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107
 18. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе. *Современная ревматология.* 2016;10(3):23-28. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV. Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(3):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-23-28
 19. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование). *Альманах клинической медицины.* 2014;32:50-55. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of fractures risk using the FRAX® tool (a ten-year retrospective study). *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;32:50-55 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-50-55
 20. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Течение остеопороза: стратификация риска переломов. *Остеопороз и остеопатии.* 2018;21(1):4-9. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Progress of osteoporosis: Stratification of fracture risk. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(1):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteop20181-4-9
 21. Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациентов после перелома. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;46:8-13. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV. Postmenopausal osteoporosis: Quality of life of patients after fractures. *Effective Pharmacotherapy.* 2015;46:8-13 (In Russ.)].
 22. Svedbom A, Borgstöm F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures—results from the ICUROS. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):557-566. doi: 10.1007/s00198-017-4317-4
 23. Lesnyak O, Svedbom A, Belova K, Dobrovolskaya O, Ershova O, Golubev G, et al. Quality of life after fragility fracture in the Russian Federation: Results from the Russian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS). *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):37. doi: 10.1007/s11657-020-0699-6
 24. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Лесняк ОМ. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. *Современная ревматология.* 2016;10(3):29-34. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Lesnyak OM. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(3):29-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34
 25. Торопцова НВ. Клинический опыт применения алендроната для лечения остеопороза. *Эффективная фармакотерапия.*

- 2009;6:6-11. [Toroptsova NV. Clinical experience with alendronate for the treatment of osteoporosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;6:6-11 (In Russ.)].
26. Торопцова НВ, Беневоленская ЛИ. Результаты применения зоledронной кислоты в лечении остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2008;11(2):5-28. [Toroptsova NV, Benevolenskaya LI. Results of the use of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2008;11(2):5-28 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2008225-28
27. Рожинская ЛЯ, Арапова СД, Дзеранова ЛК, Молитвословава НН, Марова ЕИ, Шишкина АА, и др. Результаты российского многоцентрового исследования эффективности и переносимости бивалоса (стронция ранелата) у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии*. 2007;10(3):24-30. [Rozhinskaya LA, Arapova SD, Dzeranova LK, Molitvoslova NN, Marova EI, Shishkina AA, et al. Results of a Russian multicenter study of the efficacy and tolerability of bivalos (strontium ranelate) in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2007;10(3):24-30 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2007324-30
28. Рожинская ЛЯ, Арапова СД, Дзеранова ЛК, Молитвословава НН, Ильин АВ, Сазонова НИ, и др. Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (форстео) в течение 1 года при постменопаузальном остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2006;9(2):6-12. [Rozhinskaya LA, Arapova SD, Dzeranova LK, Molitvoslova NN, Ilyin AV, Sazonova NI, et al. Efficacy and safety study of teriparatide (forsteo) therapy for 1 year in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2006;9(2):6-12 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo200626-12
29. Ершова ОБ, Лесняк ОМ, Белова КЮ, Назарова АВ, Мановицкая АВ, Мусаева ТМ, и др. Предварительные результаты открытого наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата пролиа у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Терапевтический архив*. 2014;86(10):60-64. [Ershova OB, Lesniak OM, Belova KI, Nazarova AV, Manovitskaia AV, Musaeva TM, et al. Preliminary results of an open-label observational study evaluating the efficacy and safety of Prolia used in women with postmenopausal osteoporosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(10):60-64 (In Russ.)].
30. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ, Демин НВ, Абрамкин АА. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы приверженности терапии. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(1):23-27. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AY, Demin NV, Abramkin AA. Treatment of patients with osteoporosis in modern clinical practice: Adherence to therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(1):23-27 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2015123-27
31. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Демин НВ. Лечение остеопороза в реальной клинической практике: частота назначения и приверженность терапии в течение первого года после остеопоротического перелома. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):24-27. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Demin NV. Treatment of osteoporosis in real clinical practice: Frequency of prescriptions and therapy adherence within the first year after osteoporotic fracture. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):24-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1456
32. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):415-420. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. Osteoporosis treatment adherence: Results from a retrospective cohort study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):415-420 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420
33. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
34. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5867. doi: 10.3390/ijms20235867
35. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):121-132. doi: 10.1007/s00223-013-9749-z
36. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-163. doi: 10.1038/nm1538
37. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):77-83.
38. Ma Y, Zhang X, Wang M, Xia Q, Yang J, Wu M, et al. The serum level of Dickkopf-1 in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;59:227-232. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.019
39. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Ghellere F, Fracassi E, Troplini S, et al. Higher level of Dickkopf-1 is associated with low bone mineral density and higher prevalence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(5):438-445. doi: 10.1007/s00223-015-0093-3
40. Hauser B, Harre U. The role of autoantibodies in bone metabolism and bone loss. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):522-532. doi: 10.1007/s00223-017-0370-4
41. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D, et al. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(1):17-23. doi: 10.1007/s00223-017-0253-8
42. Llorente I, Merino L, Ortiz AM, Escolano E, González-Ortega S, García-Vicuña R, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: Baseline data from a register of early arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(5):799-806. doi: 10.1007/s00296-017-3674-9
43. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9
44. Hauser B, Riches PL, Gilchrist T, Visconti MR, Wilson JF, Ralston SH. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with increased bone resorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1631-1632. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207219
45. Hauser B, Zhao S, Visconti MR, Riches PL, Fraser WD, Piec I, et al. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with low hip bone mineral density and history of fractures in axial spondyloarthritis: A cross-sectional observational study. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(4):375-383. doi: 10.1007/s00223-017-0291-2
46. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):106-112. doi: 10.1191/0961203305lu2039oa
47. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. М.:СТИН;1997. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. The problem of osteoporosis in rheumatology. Moscow:STIN;1997 (In Russ.)].
48. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС, Подворотова ММ, Дыдыкина ПС, Петрова ЕВ, и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):393-397. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, Podvorotova MM, Dydykina PS, Petrova EV, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multicenter program «osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):393-397 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397

49. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС. Факторы развития остеопороза у женщин с сохраненным менструальным циклом, страдающих ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология: Тезисы VII съезда ревматологов. 2017;55(1S):125. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS. Factors in the development of osteoporosis in women with a preserved menstrual cycle suffering from rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice: Abstracts of the VII Congress of Rheumatologists*. 2017;55(1S):125 (In Russ.)].
50. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА, Раскина ТА, Королева МА, Мурадянц АА., и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51(2):154-158. [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, Raskina TA, Koroleva MA, Muradyants AA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154-158. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-643
51. Гавва ТН, Попкова ТВ, Смирнов АВ, Мач ЭС, Новикова ДС, Александрова ЕН, и др. Связь между концентрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(3):30-38. [Gavva TN, Popkova TV, Smirnov AV, Mach ES, Novikova DS, Alexandrova EN, et al. Relationship between C-reactive protein concentration, bone mineral density and cardiovascular disturbances in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):30-38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-656
52. Добровольская ОВ, Коваленко ПС, Торопцова НВ, Дыдыкина ИС, Никитинская ОА, Насонов ЕЛ. Сравнительная оценка эффективности деносуаба у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годовалого исследования в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):160-165. [Dobrovolskaya OV, Kovalenko PS, Toroptsova NV, Dydykina IS, Nikitinskaya OA, Nasonov EL. Comparative evaluation of denosumab efficacy of in patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis: Results of 1-year study in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):160-165 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-160-165
53. Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Костная резорбция на фоне терапии деносуабом у больных ревматоидным артритом, позитивных по основным иммунологическим маркерам. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):573-579. [Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Nasonov EL. Bone resorption during therapy with denosumab in patients with rheumatoid arthritis, positive for the main immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):573-579 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-573-579
54. Дыдыкина ИС, Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Глухова СМ, Алексеева ЛИ, и др. Влияние деносуаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):134-138. [Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, Glukhova SV, Alekseeva LI, et al. Effect of denosumab on clinical and radiological changes in rheumatoid arthritis. Preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):134-138 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-134-138
55. Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Демин НВ, Никитинская ОА. Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2021;15(1):32-37. [Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Demin NV, Nikitinskaya OA. The risk of fractures and the need for anti-osteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):32-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-32-37
56. Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Никитинская ОА. Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):592-598. [Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Starovoitova MN, Desinova OV, Nikitinskaya OA. Risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):592-598 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-592-598
57. Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-494. [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-494 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494
58. Добровольская ОВ, Демин НВ, Баранова ММ, Шебзухова ДМ, Феклистов АЮ, Торопцова НВ. Частота остеопороза и саркопении у больных остеоартритом. *Боткинские чтения: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием*. М.:2020:86-87. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Baranova MM, Shebzukhova DM, Feklistov AYU, Toroptsova NV. Frequency of osteoporosis and sarcopenia in patients with osteoarthritis. *Botkinskie chteniya: Sbornik tezisov Vserossiyskogo terapevticheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem*. Moscow:2020:86-87 (In Russ.)].
59. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010
60. Szentpétery Á, Horváth Á, Gulyás K, Pethő Z, Bhattoa HP, Szántó S, et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):313-320. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.014
61. Soós B, Szentpétery Á, Raterman HG, Lems WF, Bhattoa HP, Szekanecz Z. Effects of targeted therapies on bone in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):249-257. doi: 10.1038/s41584-022-00764-w
62. Shao F, Li HC, Wang MJ, Cui CM. Impact of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(9):3416-3424. doi: 10.26355/eurrev_202105_25821
63. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43. doi: 10.1002/art.25053
64. Abu-Shakra M, Zisman D, Balbir-Gurman A, Amital H, Levy Y, Langevitz P, et al. Effect of tocilizumab on fatigue and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(4):239-244.
65. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Liao TL, Chen JP, Chao WC, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188454. doi: 10.1371/journal.pone.0188454
66. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Koike T. Abatacept might increase bone mineral density at femoral neck for patients with rheumatoid arthritis in clinical practice:

- AIRTIGHT study. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):777-784. doi: 10.1007/s00296-017-3922-z
67. Wheeler G, Elshahaly M, Naraghi K, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. Changes in bone density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab, results from an exploratory, prospective study. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201527. doi: 10.1371/journal.pone.0201527
 68. Демин НВ, Кусевич ДА, Добровольская ОВ. Состояние МПК у женщин с ревматоидным артритом через один год терапии ритуксимабом. *Остеопороз и остеопатии.* 2022;25(3):41-41. [Demin NV, Kusevich DA, Dobrovolskaya OV. BMD status in women with rheumatoid arthritis after one year of rituximab therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2022;25(3):41-41 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo13006
 69. Al Khayyat SG, Falsetti P, Conticini E, D'Alessandro R, Bellisai F, Gentileschi S, et al. Bone-sparing effects of rituximab and body composition analysis in a cohort of postmenopausal women affected by rheumatoid arthritis – retrospective study. *Reumatologia.* 2021;59(4):206-210. doi: 10.5114/reum.2021.108430
 70. Раскина ТА, Королева МВ, Малышенко ОС. Динамика минеральной плотности на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):530-534. [Raskina TA, Koroleva MV, Malyschenko OS. Changes of bone mineral density during four-year rituximab and methotrexate therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):530-534 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-530-534
 71. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2
 72. Ebina K, Hashimoto J, Shi K, Kashii M, Hirao M, Yoshikawa H. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2755-2765. doi: 10.1007/s00198-014-2819-x
 73. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone.* 2018;116:58-66. doi: 10.1016/j.bone.2018.07.013
 74. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density with anti-TNF inhibitors, tocilizumab, or abatacept in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:453-459. doi: 10.2147/TCRM.S156350
 75. Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T. Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017;84(3):379-380. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.010
 76. Lau AN, Wong-Pack M, Rodjanapiches R, Ioannidis G, Wade S, Spangler L, et al. Occurrence of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics and denosumab observed in a clinical setting. *J Rheumatol.* 2018;45(2):170-176. doi: 10.3899/jrheum.161270
 77. Kobayakawa T, Miyazaki A, Kanayama Y, Hirano Y, Takahashi J, Suzuki T, et al. Comparable efficacy of denosumab and romosozumab in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoid administration. *Mod Rheumatol.* 2023;33(1):96-103. doi: 10.1093/mr/roac014
 78. Song S, Guo Y, Yang Y, Fu D. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacol Ther.* 2022;237:108168. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108168
 79. Zhao Y, Shao G, Liu X, Li Z. Assessment of the therapeutic potential of melatonin for the treatment of osteoporosis through a narrative review of its signaling and preclinical and clinical studies. *Front Pharmacol.* 2022;13:866625. doi: 10.3389/fphar.2022.866625
 80. Gao M, Zhang Z, Sun J, Li B, Li Y. The roles of circRNA-miRNA-mRNA networks in the development and treatment of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:945310. doi: 10.3389/fendo.2022.945310
 81. Gao Z, Chen Z, Xiong Z, Liu X. Ferroptosis – A new target of osteoporosis. *Exp Gerontol.* 2022;165:111836. doi: 10.1016/j.exger.2022.111836
 82. He X, Wang Y, Liu Z, Weng Y, Chen S, Pan Q, et al. Osteoporosis treatment using stem cell-derived exosomes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):72. doi: 10.1186/s13287-023-03317-4

Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

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

Обновленные рекомендации Американской коллегии ревматологов/Американской ассоциации хирургов тазобедренного и коленного суставов по периоперационному назначению противоревматических препаратов пациентам с ревматическими заболеваниями, которым выполняется тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава 2022

В.Н. Амирджанова, М.А. Макаров, А.Е. Каратеев, А.Э. Храмов, С.В. Маглеваний, А.В. Розов, В.А. Нестеренко, Е.Л. Насонов

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: Амирджанова Вера Николаевна,
amirver@yandex.ru
Contacts:
Vera Amirjanova,
amirver@yandex.ru

Поступила 25.01.2023
Принята 26.04.2023

В статье приводятся обновленные рекомендации, разработанные Американской коллегией ревматологов и Американской ассоциацией травматологов-ортопедов, по периоперационному лечению больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом, ювенильным идиопатическим артритом и системной красной волчанкой, которым проводится плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов. Рассматривается периоперационное применение противоревматической лекарственной терапии, включая базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы янус-киназы и глюкокортикоиды. Все рекомендации являются условными и основаны на результатах ретроспективных клинических исследований, которые следует учитывать в принятии решений при выборе периоперационной антиревматической терапии.

Ключевые слова: предоперационная подготовка, эндопротезирование суставов, ревматические заболевания, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, янус-киназы, глюкокортикоиды

Для цитирования: Амирджанова ВН, Макаров МА, Каратеев АЕ, Храмов АЭ, Маглеваний СВ, Розов АВ, Нестеренко ВА. Обновленные рекомендации Американской коллегии ревматологов/Американской ассоциации хирургов тазобедренного и коленного суставов по периоперационному назначению противоревматических препаратов пациентам с ревматическими заболеваниями, которым выполняется тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава 2022. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):260–267.

UPDATED AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/AMERICAN ASSOCIATION OF HIP AND KNEE SURGEONS GUIDELINE FOR THE PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF ANTIRHEUMATIC MEDICATION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES UNDERGOING ELECTIVE TOTAL HIP OR TOTAL KNEE ARTHROPLASTY 2022

Vera N. Amirjanova, Maxim A. Makarov, Andrey E. Karateev, Alexander E. Khramov, Sergey V. Maglevaniy, Alexander V. Rozov, Vadim A. Nesterenko, Evgeny L. Nasonov

The article presents updated guidelines developed by the American College of Rheumatology and the American Association of Hip and Knee Surgeons on the perioperative treatment of patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. The perioperative use of anti-rheumatic drug therapy, including traditional disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, targeted synthetic small-molecule drugs and glucocorticoids. All recommendations are conditional and based on the results of retrospective clinical studies, which should be taken into account in decision-making when choosing perioperative antirheumatic therapy.

Key words: preoperative preparation, joint replacement, rheumatic diseases, basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs, janus kinases, glucocorticoids

For citation: Amirjanova VN, Makarov MA, Karateev AE, Khramov AE, Maglevaniy SV, Rozov AV, Nesterenko VA. Updated American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty 2022. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):260–267 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-260-267

Достижения в области противоревматической терапии в последние годы привели к значительному улучшению прогноза и качества жизни больных с ревматическими заболеваниями (РЗ), однако тотальное эндопротезирование тазобедренного (ЭТС) и коленного (ЭКС) суставов остаются важными этапами лечения пациентов с прогрессирующим поражением крупных суставов нижних конечностей. Прежде всего это касается больных с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилоартритом (АС), псориатическим артритом (ПсА), а также пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [1–7]. Оперативное лечение в большинстве случаев существенно улучшает функциональное состояние суставов и уменьшает боль у пациентов с поздней стадией артрита. Однако риск инфекционных осложнений при этом в виде поверхностной и глубокой перипротезной инфекции остается серьезной проблемой, а предотвращение инфекции становится приоритетной задачей. Показано, что у пациентов с РА риск перипротезной инфекции на 50% выше, чем у больных с остеоартритом [8, 9]. Для этих пациентов любой риск инфекции, даже низкий, является более значимым, чем вероятность возникновения послеоперационного обострения заболевания [10–15]. Независимые факторы риска развития инфекции, такие как активность заболевания и существенные функциональные ограничения, имеют место во многих случаях, однако оптимальная периоперационная коррекция иммуносупрессивной и глюкокортикоидной терапии до проведения эндопротезирования может существенно уменьшить или предотвратить эти риски.

Обновленные в 2022 г. рекомендации и руководства, разработанные и одобренные Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology), призваны служить общими принципами лечения больных иммуновоспалительными РЗ, при этом окончательное решение относительно их применения в периоперационном периоде должен принимать врач с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента [16].

В рекомендациях обсуждаются вопросы периоперационного применения болезнь-модифицирующей про-

тиворевматической терапии у взрослых пациентов с РЗ с использованием традиционных базисных противоревматических (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таргетных синтетических низкомолекулярных препаратов и глюкокортикоидов (ГК), в частности, для лечения пациентов с РА, АС, ПсА, ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [17] и СКВ, которые проходят плановое эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов. В руководстве содержатся обновленные рекомендации относительно того, когда продолжать, когда воздержаться и когда возобновить прием этих препаратов, сведения об оптимальной периоперационной дозировке ГК и о недавно введенных в практику иммуносупрессивных препаратах, которые не были включены в руководство 2017 г. [18].

В новых рекомендациях не рассматриваются вопросы, связанные с показаниями к эндопротезированию суставов; медицинские решения, не связанные с противоревматической медикаментозной терапией, выбором имплантата, хирургической техникой, периоперационной оценкой и ведением сопутствующих заболеваний, например, поражением шейного отдела позвоночника у пациентов с РА. Несмотря на то, что обычное обследование и предоперационная подготовка пациентов с РЗ включают оценку риска венозной тромбоэмболии и серьезных острых коронарных событий, это руководство не касается оценки сердечного риска или профилактики периоперационной венозной тромбоэмболии, поскольку эти аспекты хорошо освещены в существующих руководствах по этим проблемам [19–22].

Все рекомендации в этом руководстве являются условными из-за низкого или умеренного уровня доказательности. Это означает, что они обеспечивают комплексный подход к принятию решений и применимы к большинству, но не ко всем пациентам.

В таблице 1 представлены препараты, включенные в обновленное руководство 2022 г., и рекомендованное время хирургического вмешательства с момента последнего дозирования.

Таблица 1. Препараты, включенные в обновленное руководство 2022 г.

Препараты	Интервал дозирования	Рекомендованное время хирургического вмешательства с момента последнего дозирования
Препараты, принимаемые в течение всего периоперационного периода (для всех пациентов)		
Метотрексат	еженедельно	в любое время
Сульфасалазин, гидроксихлорохин	один или два раза в день	в любое время
Лефлуномид, доксициклин	ежедневно	в любое время
Апремиласт	дважды в день	в любое время
Лекарства для лечения тяжелой формы системной красной волчанки: продолжение приема в периоперационном периоде после консультации с лечащим ревматологом		
Микофенолат мофетил, циклоспорин	дважды в день	в любое время
Азатиоприн	ежедневно или дважды в день	в любое время
Такролимус	дважды в день (в/в и п/о)	в любое время
Ритуксимаб	в/в каждые 4–6 мес.	месяц 4–6
Белимумаб п/к	еженедельно	в любое время
Белимумаб в/в	ежемесячно	неделя 4
Анифролумаб	в/в каждые 4 недели	неделя 4
Воклоспорин	дважды в день	продолжить

Препараты	Интервал дозирования	Рекомендованное время хирургического вмешательства с момента последнего дозирования
Препараты с прерыванием приема перед операцией		
<i>Генно-инженерные биологические препараты: отменить прием при хирургическом вмешательстве</i>		
Инфликсимаб	каждые 4, 6, 8 недель	неделя 5, 7 или 9
Адалimumаб	каждые 2 недели	неделя 3
Этанерцепт	еженедельно	неделя 2
Голimumаб	каждые 4 недели (п/к)	неделя 5
	каждые 8 недель (в/в)	неделя 9
Абатацепт	ежемесячно (в/в)	неделя 5
	еженедельно (п/к)	неделя 2
Цертолизумаб	каждые 2 недели или	неделя 3
	каждые 4 недели	неделя 5
Ритуксимаб	2 дозы с разницей в 2 недели каждые 4–6 месяцев	месяц 7
Тоцилизумаб	еженедельно (п/к) или	неделя 2
	каждые 4 недели (в/в)	неделя 5
Анакинра	ежедневно	день 2
IL-17 секукинумаб	каждые 4 недели	неделя 5
Устекинумаб	каждые 12 недель	неделя 13
Иксекизумаб	каждые 4 недели	неделя 5
IL-17 гуселькумаб	каждые 8 недель	неделя 9
<i>JAK-ингибиторы: прерывание терапии за 3 дня до операции</i>		
Тофацитиниб	ежедневно или дважды в день	день 4
Барицитиниб	ежедневно	день 4
Упадацитиниб	ежедневно	день 4
<i>Нетяжелая форма СКВ: прерывание терапии за неделю до операции</i>		
Микофенолат мофетил	дважды в день	1 неделя после последнего приема
Азатиоприн	дважды в день или ежедневно	1 неделя после последнего приема
Циклоспорин	дважды в день	1 неделя после последнего приема
Такролимус	дважды в день	1 неделя после последнего приема
Ритуксимаб	каждые 4–6 месяцев	1 неделя после последнего приема
Белимумаб в/в	ежемесячно	неделя 5
Белимумаб п/к	еженедельно	неделя 2

Примечание: в/в – внутривенно; п/о – перорально; п/к – подкожно, JAK – янус-киназа (Janus kinase)

Комментарии к рекомендациям

Пациентам с РА, АС, ПсА, ЮИА или всеми формами СКВ после планового оперативного лечения в объеме ЭТС или ЭКС условно рекомендуется продолжать обычную дозировку следующих БПВП: метотрексат, лефлуномид, гидроксихлорохин, сульфасалазин и/или апремиласт.

Эта рекомендация в новом руководстве включает апремиласт [23], но в остальном она не изменилась по сравнению с руководством 2017 г. Четыре обсервационных исследования предоставили дополнительные косвенные доказательства к предыдущему систематическому обзору литературы и не выявили связи между включенными препаратами и риском послеоперационных инфекций [24–26]. Для пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе или предшествующей инфекцией протезированного сустава может быть принято решение остановить прием этих препаратов до операции.

Пациентам с РА, АС, ПсА или ЮИА перед выполнением эндопротезирования суставов условно рекомендуется

отказаться от всех ГИБП, включая ритуксимаб, и планировать хирургическое вмешательство после того, как наступит срок приема следующей дозы.

Эта рекомендация больше не распространяется на пациентов с СКВ, которые рассматриваются отдельно (см. обоснование ниже), но в остальном не изменилась. Рекомендация также является условной, поскольку доказательства являются косвенными, и во включенных исследованиях отсутствовала группа сравнения. Тем не менее, эта рекомендация была дополнительно подкреплена новыми данными из 2 исследований, в которых использовалось более точное определение сроков применения инфликсимаба или абатацепта перед ЭТС или ЭКС, а также была проведена оценка взаимосвязи между сроками применения ГИБП и исходами операций [27, 28]. В обоих исследованиях не было разницы в послеоперационных исходах между коротким прерыванием терапии и более длительными перерывами, однако пациенты, получившие абатацепт внутривенно в течение 2 недель после операции

(половина интервала дозирования), имели более высокую частоту нежелательных явлений, которая не была статистически значимой. Планирование операции после окончания одного интервала дозирования было предпочтительным, поскольку уровень активного препарата к этому времени был низким. Например, для ритуксимаба [29], вводимого каждые 6 месяцев, хирургическое вмешательство следует планировать на 7-й месяц, а для адалимумаба, вводимого каждые 2 недели, — на 3-ю неделю (интервалы дозирования препаратов указаны в таблице 1). Тем не менее, пациенты и их врачи могут планировать эндопротезирование суставов и в течение цикла дозирования, если симптомы, связанные с оперированным суставом, носят тяжелый характер, а ожидаемое облегчение боли, обеспечиваемое хирургическим вмешательством, перевешивает возможный риск инфекции. Кроме того, в отдельных случаях может быть предпочтительнее продолжить прием лекарств у пациентов, чье заболевание трудно поддается контролю, чтобы не рисковать возможной вероятностью его обострения при отказе от приема препаратов.

Пациентам с РА, АС, ПСА или ЮИА перед выполнением эндопротезирования суставов условно рекомендуется воздержаться от приема тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба по крайней мере за 3 дня до операции.

Эта условная рекомендация была изменена по сравнению с 2017 г. В предыдущем руководстве, несмотря на известный короткий период полувыведения тофацитиниба [30, 31], сохранялись опасения по поводу большей продолжительности иммунного эффекта, что побудило рекомендовать воздержаться от приема тофацитиниба в течение 7 дней до операции. В новые рекомендации были внесены изменения по отказу от тофацитиниба в течение 3 дней до операции, которые основаны на данных испытаний, демонстрирующих стремительный рост уровня активности заболевания после прекращения терапии тофацитинибом, что свидетельствует о быстром прекращении иммуносупрессивного эффекта [32, 33]. Период полувыведения новых ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) из сыворотки крови аналогичен периоду полувыведения тофацитиниба, поэтому рекомендация может распространяться и на другие ингибиторы янус-киназ [34–36]. Однако пациенты и их врачи могут воздерживаться от приема ингибиторов JAK в течение более длительного периода, если у пациента в анамнезе были инфекции или ранее была инфекция протезированного сустава. Это не относится к кардиоваскулярному риску или риску венозной тромбоемболии, потенциально связанным с ингибиторами JAK.

Для пациентов с СКВ (не тяжелой степени) перед выполнением операции ЭТС или ЭКС условно рекомендуется отменить текущую дозу микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты, азатиоприна, циклоспорина, мизорибина или такролимуса за 1 неделю до операции.

Эта рекомендация остается неизменной по сравнению с предыдущим руководством. Пациенты с частыми обострениями СКВ или СКВ, которую трудно контролировать, могут продолжать принимать лекарства, но за большинством из них нужно будет внимательно наблюдать после операции, чтобы предотвратить обострение и развитие инфекционных осложнений.

Для пациентов с СКВ (нетяжелой степени) перед выполнением операции условно рекомендуется отказаться от обычной дозы белимумаба и ритуксимаба до операции.

Эта рекомендация не изменилась по сравнению с предыдущим руководством. За пациентами с нетяжелой

СКВ необходимо внимательно наблюдать после операции и при необходимости возможно выполнить коррекцию терапии для предотвращения обострения. Пациенты с частыми обострениями или с СКВ, которую трудно контролировать, могут принять решение продолжать прием лекарств в соответствии с общим подходом к принятию решений со своими врачами, но за большинством из них следует внимательно наблюдать после операции [37].

Для пациентов с тяжелой формой СКВ, которым необходимо проведение ЭТС или ЭКС, условно рекомендуется продолжение приема в обычной дозировке микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты, азатиоприна, мизорибина, циклоспорина или такролимуса, анифролумаба и воклоспорина в периоперационном периоде.

Эта рекомендация дополнилась недавно введенными препаратами для лечения тяжелой формы СКВ анифролумабом [38] и воклоспорином. Прием этих препаратов следует продолжать до момента хирургического вмешательства. Как и в 2017 г., в рекомендациях отражена озабоченность по поводу обострения заболевания и риска органических повреждений при тяжелой форме СКВ, которые могут быть вызваны отменой лекарств. Как отмечалось в предыдущем руководстве, по вопросам принятия решений следует проконсультироваться с лечащим ревматологом пациента. Пациент с тяжелой формой СКВ, состояние которого стабильно в течение более 6 месяцев или у которого в анамнезе были рецидивы или тяжелые инфекции, может прекратить прием лекарств в периоперационном периоде.

Для пациентов с тяжелой формой СКВ перед выполнением эндопротезирования суставов условно рекомендуется продолжение приема белимумаба и планирование операции в последний месяц цикла дозирования ритуксимаба.

Белимумаб [39], одобренный для лечения СКВ, ранее не изучался при активной тяжелой СКВ (например, при люпус-нефрите). Эта рекомендация изменилась по сравнению с предыдущим руководством из-за дополнительного показания к применению белимумаба при тяжелой форме СКВ, включая нефрит. Считается, что применение белимумаба при лечении СКВ не увеличивает периоперационный риск [40, 41]. Однако этому нет прямых доказательств, поскольку в настоящее время имеется недостаточно данных об ассоциации хирургического риска с продолжительностью иммунологического воздействия и концентрацией препарата в сыворотке крови. Для пациентов с тяжелой формой СКВ перед выполнением операций условно рекомендуется продолжение приема белимумаба. Тем не менее, белимумаб может быть отменен у стабильных пациентов с предшествующими инфекциями в анамнезе.

Рекомендации по применению ритуксимаба остались прежними [42–45] и основаны на предположении, что интервал дозирования отражает период иммуносупрессии; однако риск инфицирования у пациентов, получающих ритуксимаб, может быть не связан с интервалом дозирования ритуксимаба и повышен у пациентов с гипогаммаглобулинемией [46]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять факторы, способствующие риску инфицирования при терапии ритуксимабом, такие как продолжительность терапии или уровень иммуноглобулина во время операции.

Для пациентов с тяжелой формой СКВ перед выполнением операции ЭТС или ЭКС условно рекомендуется планирование операции в последний месяц цикла дозирования ритуксимаба (в первую неделю 7-го месяца терапии).

Авторы рекомендаций по-прежнему обеспокоены нарушениями успешных схем лечения пациентов с тяжелой формой СКВ, учитывая потенциальную возможность серьезного повреждения органов.

Для пациентов с РА, АС, ПСА или всеми формами СКВ, у которых противоревматическая терапия была отменена до проведения тотального эндопротезирования сустава, условно рекомендовано возобновить противоревматическую терапию, как только появятся признаки заживления раны, все швы/скобы сняты, отсутствует значительный отек, эритема или дренаж, а также нехирургическая инфекция (обычно через ~14 дней после операции).

Прием всех препаратов следует возобновить в зависимости от клинического состояния пациента и состояния заживающей раны. Несмотря на то, что в последнее время были получены дополнительные доказательства в поддержку этой рекомендации. Полученные данные были косвенными, поскольку в исследования включались пациенты не только с ревматическими заболеваниями, или не включалась группа сравнения. В рекомендациях отмечено, что пациенты и их лечащие врачи могут предпочесть более длительные периоды отказа от возобновления терапии, учитывая предшествующие тяжелые инфекции в анамнезе или предшествующую инфекцию протезированного сустава.

Для пациентов с РА, АС, ПСА или всех форм СКВ, которые получают ГК, условно рекомендуется продолжать прием текущей суточной дозы ГК вместо введения супрафизиологических доз ГК в день операции.

Оптимальная стратегия периоперационного лечения ГК у пациентов с РА на фоне длительного их приема неизвестна, хотя существует опасность гипотензии при использовании неадекватных доз, а более высокая экспозиция ГК может увеличить периоперационные осложнения.

Поэтому условно рекомендуется продолжать прием текущей суточной дозы ГК вместо введения супрафизиологических доз ГК в день операции. Эта рекомендация не изменилась по сравнению с предыдущим руководством с учетом двух новых исследований. Одно исследование не выявило статистически значимой связи супрафизиологической («стресс-дозировки») дозы ГК с нежелательными явлениями у пациентов с СКВ перед выполнением операции ЭТС или ЭКС, но группы пациентов были небольшими [43]. Другое исследование с участием 432 пациентов с РА, перенесших тотальное эндопротезирование, показало, что у пациентов с более высокой экспозицией ГК вероятность развития гипергликемии и других краткосрочных осложнений увеличивалась на 8,4% на каждые 10 мг увеличения дозы ГК. С другой стороны, более низкая кумулятивная доза ГК не была ассоциирована с артериальной гипотензией [47]. Однако отмечено, что применение низких доз ГК (<5 мг/сут.) при их высокой кумулятивной дозе может повлиять на заживление послеоперационной раны и способствовать увеличению риска периоперационной инфекции. Данная рекомендация не относится к пациентам с ЮИА, которые получали ГК с детства, а также к пациентам, получающим ГК для лечения первичной надпочечниковой недостаточности или первичного заболевания гипоталамуса. Эти пациенты могут нуждаться в супрафизиологических дозах ГК для поддержания гемодинамической стабильности при проведении операций по тотальному эндопротезированию суставов.

В таблице 2 схематично представлены рекомендации по периоперационному применению противоревматической медикаментозной терапии у пациентов с РЗ, которым выполняется плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.

Таблица 2. Рекомендации по периоперационному применению базисных противовоспалительных, генно-инженерных биологических, таргетных синтетических базисных препаратов и глюкокортикоидов у пациентов с ревматическими заболеваниями перед и после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Рекомендация/сила рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам с РА, АС, ПСА, ЮИА или всеми формами СКВ после планового оперативного лечения в объеме ЭТС или ЭКС условно рекомендуется продолжать обычную дозировку следующих болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БПВП): метотрексат, лефлуномид, гидроксихлорохин, сульфасалазин и/или апремиласт.	от низкого до умеренного
Пациентам с РА, АС, ПСА, ЮИА перед выполнением операции ЭТС или ЭКС условно рекомендуется отказаться от всех биологических препаратов, включая ритуксимаб, и планировать хирургическое вмешательство после того, как наступит срок приема следующей дозы.	низкий
Пациентам с РА, АС, ПСА, ЮИА перед выполнением операции условно рекомендуется воздержаться от приема тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба по крайней мере за 3 дня до операции.	низкий
Для пациентов с СКВ (нетяжелой степени) перед выполнением операции ЭТС или ЭКС условно рекомендуется отменить текущую дозу микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты, азатиоприна, циклоспорина, мизорибина или такролимуса за 1 неделю до операции.	низкий
Для пациентов с СКВ (нетяжелой степени) перед выполнением операции ЭТС или ЭКС условно рекомендуется отказаться от обычной дозы белимумаба и ритуксимаба до операции	низкий
Для пациентов с тяжелой формой СКВ, которым показано проведение ЭТС или ЭКС, условно рекомендуется продолжение приема в обычной дозировке микофенолата мофетила, микофеноловой кислоты, азатиоприна, мизорибина, циклоспорина или такролимуса, анифролумаба и воклоспорина в периоперационном периоде.	низкий
Для пациентов с тяжелой формой СКВ перед выполнением операции ЭТС или ЭКС условно рекомендуется продолжение приема белимумаба и планирование операции в последний месяц цикла дозирования ритуксимаба.	низкий
Для пациентов с РА, АС, ПСА, ЮИА или всеми формами СКВ, у которых противоревматическая терапия была отменена до проведения тотального эндопротезирования сустава, условно рекомендовано возобновить противоревматическую терапию при появлении признаков заживления раны, снятии всех швов/скоб, отсутствии значительного отека, эритемы или дренажа, а также отсутствии нехирургической инфекции (обычно через ~14 дней после операции).	низкий
Для пациентов с РА, АС, ПСА, ЮИА или всех форм СКВ перед выполнением операции ЭТС или ЭКС, которые получают ГК, условно рекомендуется продолжать прием текущей суточной дозы ГК вместо введения супрафизиологических доз ГК в день операции.	низкий

Примечание: РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилоартрит; ПСА – псориатический артрит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; СКВ – системная красная волчанка; ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава; ЭКС – эндопротезирование коленного сустава; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды

Заключение

В конце 2022 г. Американская коллегия ревматологов совместно с Американской ассоциацией хирургов тазобедренного и коленного суставов (AAHKS, American Association of Hip and Knee Surgeons) обновили рекомендации 2017 г. [18] по периоперационному назначению противоревматических препаратов пациентам с РЗ, которым выполняется плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава [16]. Рекомендации касаются вопросов отмены и сроков возобновления терапии БПВП, ГИБП, таргетных синтетических препаратов, ГК у больных РА, АС, ПсА, ЮИА и СКВ.

В обновленный список препаратов включены рекомендации по периоперационному ведению больных, получающих ингибиторы JAK барицитиниб [48] и упадациитиниб [49] в дополнение к тофацитинибу; рекомендации по лечению ингибитором интерлейкина 17 (IL-17) иксекизумабом, ингибитором IL-23 гуселькумабом [50] и новым синтетическим БПВП апремиластом [23]. Анифролумаб [38], одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, Food and Drug Administration) 30.07.2021, и воклоспорин, одобренный FDA 22.01.2021, также были включены в рекомендации, хотя пока нет никакой информации относительно их применения в периоперационном периоде. Они повышают риск инфицирования, и поэтому применение этих препаратов у пациентов с тяжелой формой СКВ требует особого внимания при принятии решения ревматологом и ортопедом-хирургом о сроках выполнения хирургического вмешательства.

Рекомендации 2022 г. основаны на результатах когортных исследований, включая фармакоэпидемиологические исследования с использованием больших баз данных [51–55]. С момента публикации предыдущего руководства ACR/AAHKS в 2017 г. рандомизированных контролируемых

исследований не проводилось. Как и в предыдущем руководстве, основным ограничением рекомендаций остается нехватка высококачественных прямых доказательств относительно добавочного риска послеоперационного инфицирования в результате применения БПВП, ГИБП и янус-киназ при ЭТС и ЭКС. Поскольку большинство доказательств, лежащих в основе этого руководства, являются косвенными и/или низкого качества, все рекомендации носят условный характер [41].

Рекомендации 2022 г. не касаются периоперационной профилактики или лечения венозных тромбозов или периоперационной оценки состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку они рассматриваются в отдельных специализированных публикациях. Сильной стороной рекомендаций является тесное междисциплинарное сотрудничество между хирургами-ортопедами тазобедренного и коленного суставов и ревматологами, а также привлечение пациентов, эпидемиологов и специалистов по инфекционным заболеваниям, которые представляют другие заинтересованные стороны в этом проекте.

Как и ранее, обновленные рекомендации не являются предписаниями к лечению. Эти рекомендации станут основой для совместного процесса принятия решений между пациентом и врачом относительно периоперационного медикаментозного лечения.

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

- Choi YM, Debbaneh M, Weinberg JM, Yamauchi PS, van Voorhees AS, Armstrong AW, et al. From the medical board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:798–805.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.014
- Лила АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):685–691. [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: Pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6): 685–691 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
- Tung K, Lee Y, Lin C, Lee C, Lin M, Wei JC. Opposing trends in total knee and hip arthroplasties for patients with rheumatoid arthritis vs. the general population: A 14-year retrospective study in Taiwan. *Front Med*. 2021;8:502. doi: 10.3389/fmed.2021.640275
- Mertelmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, Goodman S, Figgie MP, Mandl LA. Arthroplasty rates are increased among US patients with systemic lupus erythematosus: 1991–2005. *J Rheumatol*. 2014;41:867–874. doi: 10.3899/jrheum.130617
- Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S, Macgregor AJ, Dixey J, Kiely P, et al. Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint replacement rates remain unchanged: Results from two UK inception cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1081–1089. doi: 10.1002/art.38344
- Richter MD, Crowson CS, Matteson EL, Makol A. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis: A population-based study to identify risk factors, sex differences, and time trends. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(10):546–1550. doi: 10.1002/acr.23499
- Ward MM. Risk of total knee arthroplasty in young and middle-aged adults with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37: 3431–3433. doi: 10.1007/s10067-018-4246-4
- Ravi B, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, Bogoch E, Kredner H, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):254–263. doi: 10.1002/art.38231
- Richardson SS, Kahlenberg CA, Goodman SM, Russell LA, Sculco TP, Sculco PK, et al. Inflammatory arthritis is a risk factor for multiple complications after total hip arthroplasty: A population-based comparative study of 68,348 patients. *J Arthroplasty*. 2019;34:1150–1154.e2. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.018
- Goodman SM, Miller AS, Turgunbaev M, Guyatt G, Yates A, Springer B, et al. Clinical practice guidelines: incorporating input from a patient panel. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1125–1130. doi: 10.1002/acr.23275
- Goodman SM, Bykerk VP, DiCarlo E, Cummings RW, Donlin LT, Orange DE, et al. Flares in patients with rheumatoid arthritis after total hip and total knee arthroplasty: Rates, characteristics, and risk factors. *J Rheumatol*. 2018;45:604–611. doi: 10.3899/jrheum.170366
- Goodman SM, Mirza SZ, DiCarlo EF, Pearce-Fisher D, Zhang M, Mehta B, et al. Rheumatoid arthritis flares after total

- hip and total knee arthroplasty: Outcomes at one year. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:925-932. doi: 10.1002/acr.24091
13. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:785-791. doi: 10.1136/ard.2010.128637
 14. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2294-2300. doi: 10.1002/art.10529
 15. Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, Kristensen LE, Overgaard S, Odgaard A, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:281. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212339
 16. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2022;74(9):1464-1473. doi: 10.1002/art.42140
 17. Михельс Х, Никишина ИП, Федоров ЕС, Салугина СО. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(1):78-93. [Michels H, Nikishina IP, Fedorov ES, Salugina SO. Gene engineering biological therapy for juvenile arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):78-93 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-873
 18. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. 2017;69:1538-1551. doi: 10.1002/art.40149
 19. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(8):746-747. doi: 10.2106/JBJS.9408.ebo746
 20. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e278S-e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404
 21. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2009;120(21):e169-e276. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192690
 22. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22):e13-e118. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.010
 23. Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Колтакова АД, Губарь ЕЕ, Карпова ПЛ, Глухова СИ, и др. Эффективность и безопасность апремиласта у больных псориазическим артритом в сочетании с коморбидной патологией в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):299-306. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Koltakova AD, Gubar EE, Karpova PL, Glukhova SI, et al. The efficacy and safety of Apremilast in patients with psoriatic arthritis concurrent with comorbidity in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):299-306 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
 24. Hernigou P, Dubory A, Potage D, Roubineau F, Flouzat-Lachaniette CH. Outcome of knee revisions for osteoarthritis and inflammatory arthritis with postero-stabilized arthroplasties: A mean ten-year follow-up with 90 knee revisions. *Int Orthop*. 2017;41(4):757-763. doi: 10.1007/s00264-016-3319-8
 25. Ren Y, Yang Q, Luo T, Lin J, Jin J, Qian W, et al. Better clinical outcome of total knee arthroplasty for rheumatoid arthritis with perioperative glucocorticoids and disease-modifying anti-rheumatic drugs after an average of 11.4-year follow-up. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):84. doi: 10.1186/s13018-021-02232-9
 26. Borgas Y, Gülfe A, Kindt M, Stefansdottir A. Anti-rheumatic treatment and prosthetic joint infection: an observational study in 494 elective hip and knee arthroplasties. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):410. doi: 10.1186/s12891-020-03459-z
 27. George MD, Baker JF, Hsu JY, Wu Q, Xie F, Chen L, et al. Perioperative timing of infliximab and the risk of serious infection after elective hip and knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1845-1854. doi: 10.1002/acr.23209
 28. George MD, Baker JF, Winthrop K, Alemao E, Chen L, Connolly S, et al. Timing of abatacept before elective arthroplasty and risk of postoperative outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1224-1233. doi: 10.1002/acr.23843
 29. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
 30. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
 31. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214-224. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (part II). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214-224 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224
 32. Авдеева АС, Мисюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сорочкая ВН, Жилев ЕВ, и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262-267. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262-267 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
 33. Kaine J, Tesser J, Takiya L, DeMasi R, Wang L, Snyder M, et al. Re-establishment of efficacy of tofacitinib, an oral JAK inhibitor, after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2127-2137. doi: 10.1007/s10067-020-04956-1
 34. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16

35. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МИ. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):66-75. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):66-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1276
36. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
37. Муханов ВВ, Рыбников АВ, Попкова ТВ, Макаров МА. Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):191-197. [Mukhanov VV, Rybnikov AV, Popkova TV, Makarov MA. Hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):191-197 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-191-197
38. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецептору интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
39. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
40. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
41. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD010668. doi: 10.1002/14651858.CD010668.pub2
42. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
43. Fein AW, Figgie CA, Dodds TR, Wright-Chisem J, Parks ML, Mandl LA, et al. Systemic lupus erythematosus does not increase risk of adverse events in the first 6 months after total knee arthroplasty. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(7):355-359. doi: 10.1097/RHU.0000000000000435
44. Merayo-Chalico J, González-Contreras M, Ortiz-Hernández R, Alcocer-Varela J, Marcial D, Gómez-Martín D. Total hip arthroplasty outcomes: An 18-year experience in a single center: Is systemic lupus erythematosus a potential risk factor for adverse outcomes? *J Arthroplasty*. 2017;32(11):3462-3467. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.021
45. Li Z, Du Y, Xiang S, Feng B, Bian Y, Qian W, et al. Risk factors of perioperative complications and transfusion following total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2019;28(9):1134-1140. doi: 10.1177/0961203319862609
46. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169
47. Chukir T, Goodman SM, Tornberg H, Do H, Thomas C, Sigmund A, et al. Perioperative glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis having total joint replacements: Help or harm? *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(9):654-659. doi: 10.1002/acr2.11306
48. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
49. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Перспективы применения упадацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
50. 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
51. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2
52. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: A Cochrane overview. *CMAJ*. 2009;181(11):787-796. doi: 10.1503/cmaj.091391
53. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):CD007277. doi: 10.1002/14651858.CD007277.pub2
54. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al.; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):909-920. doi: 10.1136/ard.2010.144998
55. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al.; AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625-2632. doi: 10.1002/art.27555

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

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

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

Храмов А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2198-1229>

Маглеваний С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8027-8624>

Розов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6439-1045>

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

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

Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности

А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов, 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:

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

Поступила 29.01.2023
Принята 26.04.2023

Цель исследования – оценка безопасности комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) и определение факторов риска развития нежелательных явлений (НЯ) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).

Пациенты и методы. Проведено одномоментное исследование находившихся на стационарном лечении или обратившихся в консультативно-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» больных ИВРЗ, получивших оба компонента вакцины Спутник V. В контрольную группу вошли иммунизированные лица без ИВРЗ. Все участники были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты; дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Результаты. В исследование включены 325 пациентов с ИВРЗ и 138 лиц без каких-либо ИВРЗ. После вакцинации первым компонентом количество пациентов с ИВРЗ, у которых отмечено развитие местных и системных НЯ, оказалось статистически значимо меньшим по сравнению с контролем (20,3% и 38,4% соответственно; $p < 0,001$). Указанные различия также сохранялись после иммунизации вторым компонентом (12,3% и 28,3% соответственно; $p < 0,001$). После полной вакцинации у 40,3% пациентов и у 22,5% лиц контрольной группы не выявлено ни одного НЯ ($p < 0,001$). Женский пол и, возможно, терапия метотрексатом увеличивают риск развития местных и системных НЯ после введения первого компонента вакцины, терапия ритуксимабом – после введения второго компонента. Меньшая частота развития НЯ характерна для пожилых больных, пациентов с длительностью заболевания более 10 лет и ожирением. Обострение ИВРЗ зарегистрировано в 1 (0,3%) случае; возникновение новых аутоиммунных феноменов не наблюдалось.

Заключение. Согласно полученным данным, применение Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с ИВРЗ является безопасным.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, вакцинация, COVID-19, Гам-КОВИД-Вак, Спутник V, безопасность, нежелательные явления

Для цитирования: Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС, Глухова СИ. Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):268–275.

THE USE OF THE COMBINED VECTOR VACCINE GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) IN PATIENTS WITH IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: SAFETY ISSUES-NEWS.

Aleksandr N. Kulikov, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov, Svetlana I. Glukhova

The aim of the study was to assess the safety of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac (Sputnik V) and to determine the risk factors for the development of adverse events in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD).

Patients and methods. A single-stage study of patients with IIRD who were on inpatient treatment or who applied to the consultative and diagnostic center of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology was conducted, who received both components of the Sputnik V vaccine. The control group included immunized persons without IIRD. All participants were interviewed by a research doctor with filling out a unified questionnaire, additional information was obtained from medical documentation.

Results. The study included 325 patients with IIRD and 138 healthy controls. After vaccination with the first component, the number of patients with IIRD, in whom the development of local and systemic adverse events (AEs) was noted, was significantly lower compared to the control (20.3% and 38.4% respectively; $p < 0.001$). These differences also persisted after immunization with the second component (12.3% and 28.3% respectively, $p < 0.001$). After complete vaccination, no AEs were documented in 40.3% of patients and 22.5% of the control group ($p < 0.001$). Female sex and, possibly, methotrexate therapy increases the risk of developing local and systemic AEs on the first component of the vaccine, rituximab therapy - on the second. A lower incidence of AEs is typical for elderly patients, patients with a disease duration of more than 10 years and obesity. Exacerbation of IIRD was registered in 1 (0.3%) case, the occurrence of new autoimmune phenomena was not observed.

Conclusions. According to the data obtained, the use of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) in patients with IIRD is safe.

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, vaccination, COVID-19, Gam-COVID-Vac, Sputnik V, safety, adverse events

For citation: Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS, Glukhova SI. The use of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac (Sputnik V) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: safety issues-news. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):268–275 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-268-275

В начале 2020 года в связи с быстрым распространением по всему миру новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии «коронавирусной болезни» (COVID-19, coronavirus disease 2019). До сих пор в мире продолжают регистрироваться новые случаи этого заболевания, в том числе с летальным исходом.

В основном COVID-19 протекает в легкой форме, однако в некоторых случаях (5–15%) развиваются пневмония и дыхательная недостаточность с потребностью в госпитализации и вентиляционной поддержке, реже – острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатия с полиорганной недостаточностью. Тяжелые формы этого заболевания заканчиваются летально в 20–30% случаев, а у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, – в 50–90% [1].

Для больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) характерна более высокая частота развития инфекций вследствие отрицательного воздействия на иммунную систему как непосредственно самого заболевания, так и препаратов с иммуносупрессивным действием. Кроме того, в ряде случаев инфекционные осложнения приводят к летальному исходу. Поэтому COVID-19 как потенциально тяжелая патология может представлять особую опасность в популяции больных ИВРЗ [2].

Так, по данным метаанализа, проведенного S. Akiyama и соавт. [3], для пациентов с ИВРЗ характерен высокий риск госпитализаций и летального исхода. В исследовании OpenSAFELY также продемонстрировано, что больные ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и псориазом имеют более высокую частоту смертности от COVID-19 по сравнению с лицами без этих заболеваний (отношение шансов (ОШ) – 1,3; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,21–1,38) [4].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), иммунизация против COVID-19 представляется приоритетным методом предотвращения инфицирования и тяжелого течения заболевания [1, 5, 6]. При этом основополагающим принципом любой вакцинации у больных ИВРЗ является ее безопасность. Однако данные по безопасности отечественной вакцины против COVID-19 Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных ИВРЗ по-прежнему малочисленны и противоречивы [7–9].

Цель исследования – оценка безопасности комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и поиск факторов риска развития нежелательных явлений (НЯ).

Пациенты и методы

Исследование проводилось с 12 октября 2021 г. по 20 декабря 2022 г. Выборка была сформирована путем последовательного сплошного включения пациентов, находившихся на стационарном лечении ($n=252$ – 77,5%) или обратившихся в консультативно-диагностический центр ($n=73$ – 22,5%) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

После подписания информированного согласия все участники опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты; дополнительную информацию получали из медицинской документации. При возникновении спорных ситуаций (обострение заболевания и/или поствакцинальная реакция) решение принималось консилиумом. Группу контроля составили 138 испытуемых без ИВРЗ. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В исследование включены 325 больных ИВРЗ (248 женщин, 77 мужчин), средний возраст – $49,0 \pm 15,4$ года, длительность заболевания – $10,7 \pm 9,2$ года. 172 пациента страдали РА, 52 – анкилозирующим спондилитом, 24 – синдромом Шёгрена (СШ), 23 – псориатическим артритом, 16 – недифференцированным спондилоартритом, 13 – СКВ, 8 – микрокристаллическими артритами, 6 – системными васкулитами, 4 – системной склеродермией, по 2 – болезнью Стилла взрослых, ревматической полимиалгией и недифференцированным заболеванием соединительной ткани, 1 – IgG4-ассоциированным заболеванием.

Метотрексат (МТ) получали 98 больных, лефлуноמיד – 39, гидроксихлорохин – 32, сульфасалазин – 25, микофенолат мофетил – 4, азатиоприн – 4, циклофосфамид – 1. Системная терапия глюкокортикоидами (ГК) проводилась 112 пациентам. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) получали 104 больных: ритуксимаб (РТМ) – 73, ингибиторы фактора некроза опухоли α – 17, ингибиторы интерлейкина 17А – 5, абатацепт – 4, тофацитиниб – 3, тоцилизумаб – 2. Монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) проводилась 29 больным. 54 пациента не получали медикаментозную терапию.

В контрольную группу включено 138 испытуемых (99 женщин и 39 мужчин), средний возраст – $37,4 \pm 15$ года. Все участники исследования получили по два компонента Гам-КОВИД-Вак (Спутник V).

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

Результаты

В структуре коморбидных состояний у больных ИВРЗ и лиц контрольной группы преобладали гипертоническая болезнь (33,5% и 16,7% соответственно) и ожирение (16% и 7,2% соответственно), которые у пациентов с ИВРЗ встречались статистически значимо чаще, нежели у лиц без них ($p < 0,001$ и $p = 0,012$ соответственно).

Местные и системные НЯ после вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) были зарегистрированы в обеих группах (табл. 1). Вместе с тем следует подчеркнуть, что доля пациентов с ИВРЗ, у которых было отмечено как минимум одно НЯ, оказалась статистически значимо меньше по сравнению с контролем после иммунизации как первым (51,7% и 68,8% соответственно; $p < 0,001$), так и вторым (40% и 52,9% соответственно; $p = 0,011$) компонентом.

После вакцинации первым компонентом местные (боль с ограничением и без ограничения движений конечности, отек или гиперемия) и системные (слабость,

Таблица 1. Нежелательные явления после введения первого и второго компонента Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), n (%)

Нежелательные явления	Первый компонент			Второй компонент			
	ИВРЗ (n=325)	Контроль (n=138)	p	ИВРЗ (n=325)	Контроль (n=138)	p	
Местные	Боль без ограничения движения	77 (23,7)	46 (33,3)	0,032	46 (14,2)	38 (27,5)	<0,001
	Боль с ограничением движения	23 (7,1)	13 (9,4)	>0,05	12 (3,7)	7 (5,1)	>0,05
	Отек или гиперемия	27 (8,3)	20 (14,5)	0,044	16 (4,9)	17 (12,3)	0,005
	Слабость	85 (26,2)	49 (35,5)	0,043	73 (22,5)	39 (28,3)	>0,05
	Температура тела выше 37 °С	75 (23,1)	59 (42,8)	<0,001	62 (19,1)	38 (27,5)	0,044
	Температура тела выше 38–39 °С	14 (4,3)	21 (15,2)	<0,001	16 (4,9)	12 (8,7)	>0,05
	Боли в мышцах или суставах	33 (10,2)	36 (26,1)	<0,001	31 (9,5)	22 (15,9)	0,048
	Головная боль	26 (8)	19 (13,8)	>0,05	21 (6,5)	13 (9,4)	>0,05
	Озноб	20 (6,2)	32 (23,2)	<0,001	14 (4,3)	12 (8,7)	>0,05
	Сонливость	10 (3,1)	2 (1,4)	>0,05	5 (1,5)	3 (2,2)	>0,05
Системные	Головокружение	7 (2,2)	1 (0,7)	>0,05	4 (1,2)	0	>0,05
	Тошнота или рвота	6 (1,8)	2 (1,4)	>0,05	6 (1,8)	2 (1,4)	>0,05
	Повышение АД	2 (0,6)	1 (0,7)	>0,05	3 (0,9)	1 (0,7)	>0,05
	Металлический привкус во рту	2 (0,6)	0	>0,05	0	0	>0,05
	Увеличение регионарных л/у	2 (0,6)	0	>0,05	0	0	>0,05
	Потливость	1 (0,3)	1 (0,7)	>0,05	3 (0,9)	0	>0,05
	Тахикардия	1 (0,3)	0	>0,05	1 (0,3)	2 (1,4)	>0,05
	Диарея	0	1 (0,7)	>0,05	4 (1,2)	0	>0,05
	Сыпь	0	0	>0,05	3 (0,9)	0	>0,05
	Другие	8 (2,5)	2 (1,4)	>0,05	4 (1,2)	1 (0,7)	>0,05
1 СНЯ	46 (14,2)	28 (20,3)	>0,05	38 (11,7)	24 (17,4)	>0,05	
2 СНЯ	42 (12,9)	11 (8,0)	>0,05	30 (9,2)	13 (9,4)	>0,05	
3 СНЯ	19 (5,8)	18 (13,0)	0,009	21 (6,5)	10 (7,2)	>0,05	
>3 СНЯ	20 (6,2)	22 (15,9)	<0,001	16 (4,9)	11 (8)	>0,05	

Примечание: ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание; АД – артериальное давление, л/у – лимфатические узлы; СНЯ – системные нежелательные явления

повышение температуры тела, в том числе выше 38 °С, озноб, артралгии или миалгии) НЯ у больных ИВРЗ наблюдались статистически значимо реже, чем в контроле. Кроме того, доля больных ИВРЗ, у которых зарегистрированы три и более системных НЯ, оказалась статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой. Также количество пациентов с ИВРЗ, которые сообщили о развитии сочетания местных и системных НЯ на введение первого компонента вакцины, было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе: 20,3% и 38,4% соответственно ($p < 0,001$). У 48,3% больных ИВРЗ и 31,2% лиц контрольной группы НЯ не зарегистрированы ($p < 0,001$).

После иммунизации вторым компонентом местные (боль с ограничением и без ограничения движения, отек или гиперемия) и системные (повышение температуры тела, артралгии или миалгии) НЯ у больных ИВРЗ также наблюдались статистически значимо реже, чем в контроле. В то же время частота развития трех и более системных НЯ в двух группах оказалась сопоставимой. Вместе с тем количество пациентов с ИВРЗ, у которых было зафиксировано сочетание местных и системных НЯ после введения второго компонента, было существенно ниже, чем в контрольной группе: 12,3% и 28,3% соответственно ($p < 0,001$). НЯ отсутствовали у 60% больных и у 47,1% лиц без ИВРЗ ($p = 0,01$).

После полной вакцинации у 40,3% пациентов с ИВРЗ и у 22,5% лиц контрольной группы не задокументировано ни одного НЯ ($p < 0,001$). Возникновения новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано. Серьезных НЯ не выявлено ни у одного участника исследования.

Следует отметить, что после полной вакцинации 20 (6,2%) пациентов сообщили об «обострении» ИВРЗ, которое заключалось в появлении или усилении артралгий и слабости. Однако, учитывая отсутствие утренней скованности, визуального изменения формы суставов, нарастания лабораторных маркеров воспаления, предположение об обострении ИВРЗ было отвергнуто во всех случаях. Указанные проявления были расценены как поствакцинальные реакции, которые разрешились самостоятельно или в результате краткосрочного приема НПВП. Вместе с тем мы наблюдали двух пациенток, у которых ревматологом в поликлинике по месту жительства установлено «обострение РА на фоне вакцинации», которое проявлялось нарастанием продолжительности утренней скованности, усилением болей в суставах, появлением припухлости суставов. Однако данное обострение болезни было вызвано не вакцинацией, а длительной отменой МТ до и после введения вакцины (суммарно на 6 недель). Подобный длительный перерыв в приеме МТ является совершенно недопустимым.

Тем не менее, у одной больной РА в состоянии двух-летней клинико-лабораторной медикаментозной ремиссии нами диагностировано обострение заболевания (продолжительная утренняя скованность, полиартрит, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка) через 2 недели после иммунизации вторым компонентом, что потребовало проведения внутрисуставных введений ГК и замены иммуносупрессивного препарата.

Мы изучили факторы риска развития местных и системных НЯ (т. е. сочетания минимум одного местного

и одного системного НЯ) и отдельно системных НЯ у больных ИВРЗ (рис. 1–4).

По нашим данным, факторами риска развития местных и системных НЯ на введение первого компонента вакцины являются женский пол и применение МТ (ОШ=3,122; 95% ДИ: 1,361–7,160 ($p=0,007$) и ОШ=2,158; 95% ДИ: 1,234–3,774 ($p=0,007$) соответственно); на введение второго компонента – терапия РТМ (ОШ=2,063; 95% ДИ: 1,014–4,196 ($p=0,046$)). В то же время оказалось, что после введения первого компонента местные и системные

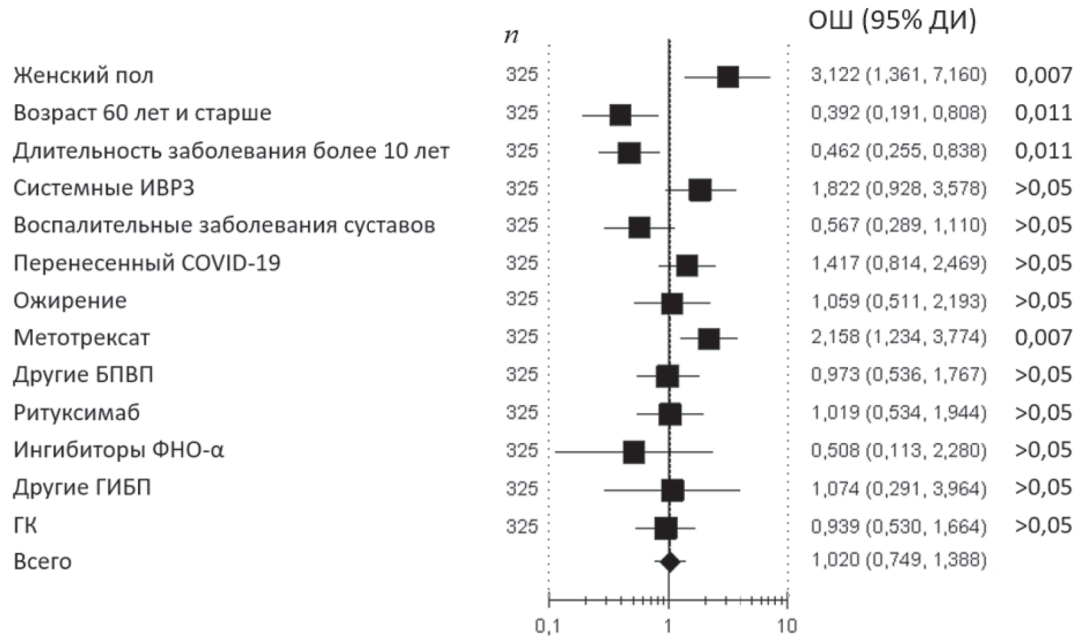


Рис. 1. Факторы риска развития местных и системных нежелательных явлений после введения первого компонента Гам-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды

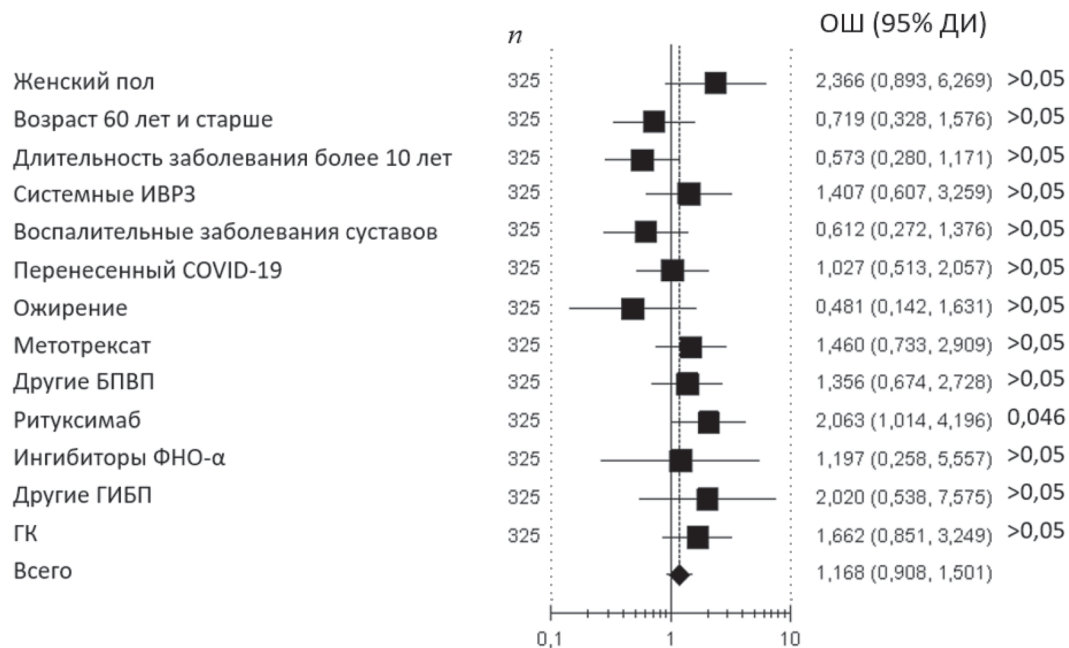


Рис. 2. Факторы риска развития местных и системных нежелательных явлений после введения второго компонента ГАМ-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды

НЯ встречались статистически значимо реже у пациентов старше 60 лет и при длительности ИВРЗ более 10 лет (ОШ=0,392; 95% ДИ: 0,191–0,808 ($p=0,011$) и ОШ=0,462; 95% ДИ: 0,255–0,838 ($p=0,011$) соответственно) (рис. 1, 2).

Также установлено, что для пациентов старше 60 лет характерна меньшая частота развития системных НЯ на введение первого компонента вакцины (ОШ=0,456; 95% ДИ: 0,267–0,776 ($p=0,004$)). После введения и первого, и второго компонентов вакцины системные НЯ встречались статистически значимо реже при длительности ИВРЗ более 10 лет

(ОШ=0,538; 95% ДИ: 0,338–0,857 ($p=0,009$) и ОШ=0,507; 95% ДИ: 0,310–0,830 ($p=0,007$) соответственно). Кроме того, у больных ИВРЗ с ожирением и у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов выявлена меньшая частота развития системных НЯ на введение второго компонента вакцины (ОШ=0,384; 95% ДИ: 0,179–0,821 ($p=0,014$) и ОШ=0,541; 95% ДИ: 0,295–0,992 ($p=0,047$) соответственно). Вместе с тем, по нашим данным, фактором риска развития системных НЯ на введение второго компонента вакцины является терапия РТМ (рис. 3, 4).

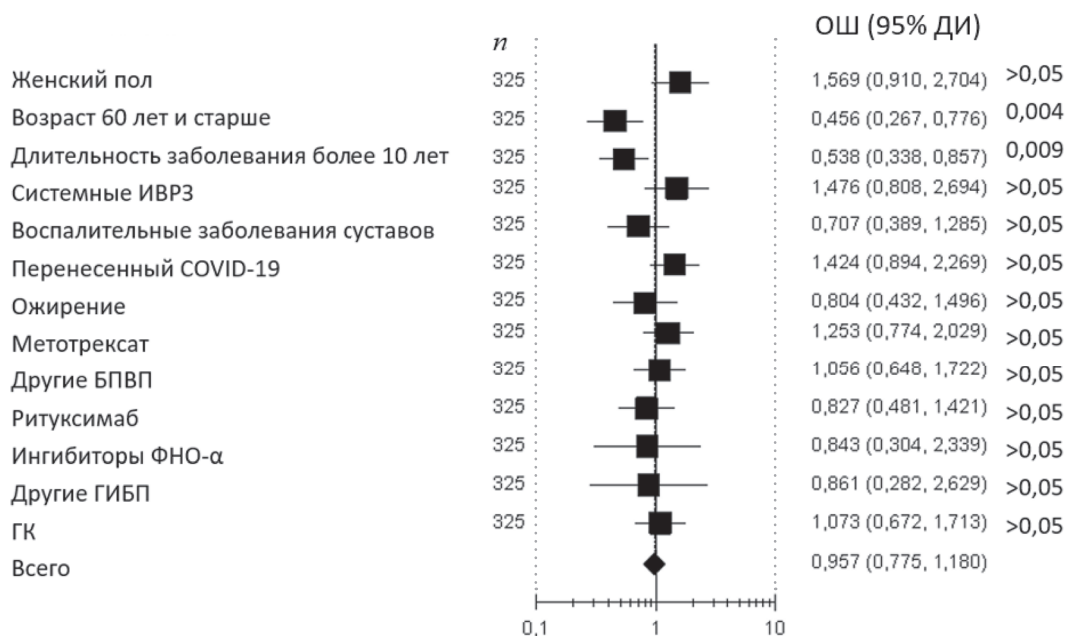


Рис. 3. Факторы риска развития системных нежелательных явлений после введения первого компонента ГАМ-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды

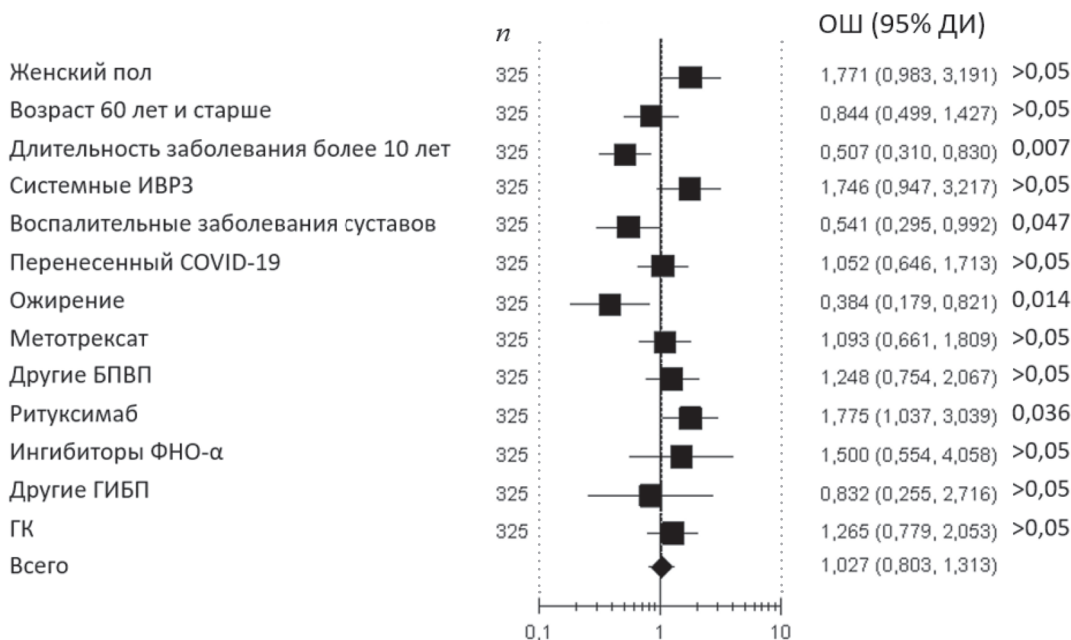


Рис. 4. Факторы риска развития системных нежелательных явлений после введения второго компонента ГАМ-КОВИД-Вак (Спутник V): ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды

Обсуждение

В настоящем исследовании применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) характеризовалось относительно низкой частотой развития НЯ у пациентов с ИВРЗ. Наши данные сопоставимы с результатами других исследователей, изучавших переносимость Гам-КОВИД-Вак и зарубежных вакцин. Так, по данным реестра Глобально-го ревматологического альянса, у 1371 (47,9%) из 2860 пациентов с ИВРЗ, получивших разработанные на базе матричной РНК (мРНК) и векторные нереплицирующиеся (в том числе аденовирусные) вакцины (74,5% и 25,5% больных соответственно), отмечено как минимум одно НЯ продолжительностью не менее двух дней. Были получены сопоставимые с результатами нашей работы данные по частоте слабости (33,4%), но не головной боли (27,7%), артралгий/миалгий (22,8%) и озноба (19,9%) [10]. В соответствии с регистром COVAX, созданным под эгидой EULAR, после применения главным образом мРНК-вакцин (78% пациентов) у 1688 (36,7%) из 4604 больных ИВРЗ отмечены НЯ, среди которых наиболее частыми были боль в месте инъекции (19%), слабость (12%), миалгии (7%) и лихорадка (7%) [11]. В единичных работах по безопасности вакцины Спутник V сообщается о разной частоте развития поствакцинальных НЯ. Так, по данным Аргентинского национального мультицентрового регистра, у пациентов с ИВРЗ после иммунизации первым компонентом ($n=631$) гриппоподобный синдром отмечен в 11%, местные НЯ – в 8% случаев; после второго компонента ($n=193$) – в 5% и 3% случаев соответственно [12]. По мере накопления данных и увеличения выборки этого регистра было показано, что указанные НЯ после иммунизации первым компонентом встречаются статистически значимо чаще, чем после введения второй дозы (в 13% и 7%, 9% и 5% случаев соответственно; $p<0,001$ для двух компонентов) [13]. Сходные данные по безопасности вакцины Спутник V были получены на российской популяции больных ИВРЗ [8, 9]. Несколько большая частота НЯ была установлена в исследовании Н.М. Буланова и соавт. [7], в котором общая частота НЯ после введения первого и второго компонентов вакцины Спутник V составила 72% и 64,1% соответственно.

Согласно нашим данным, меньшая частота развития НЯ характерна для пожилых больных, пациентов с длительностью заболевания более 10 лет и ожирением, в то время как женский пол, терапия МТ и РТМ повышают риск развития местных и системных НЯ.

Сходные результаты были получены S. Monov и соавт. [14] с помощью телефонного опроса пациентов с ИВРЗ, получивших мРНК- и векторные нереплицирующиеся (в том числе аденовирусные) вакцины. Авторы показали, что женский пол и возраст 35–50 лет независимо связаны с увеличенным риском сообщения о развитии любого НЯ. Это также подтверждается работой L. Voeckel и соавт. [15], согласно которой, при иммунизации мРНК- и векторными вакцинами женский пол и возраст менее 55 лет независимо связаны с повышенным риском развития всех, а также системных НЯ, в том числе средней и тяжелой степени. В другом исследовании на выборке из 2081 больного рассеянным склерозом, болезнью Крона и ревматоидным артритом продемонстрировано, что женский пол (ОШ=1,43; 95% ДИ: 1,32–1,56), возраст менее 50 лет (ОШ=1,14; 95% ДИ: 1,06–1,23), а также перенесенный COVID-19 (ОШ=1,14;

95% ДИ: 1,01–1,29) ассоциировались с более высоким риском развития НЯ. Все пациенты получали мРНК-вакцины [16]. В уже упомянутой работе аргентинских ученых, включавшей 1679 пациентов с ревматическими заболеваниями, которые получили 2795 доз различных вакцин против COVID-19 (из них 1227 – Спутник V), было показано, что пациенты, отмечавшие развитие НЯ, по сравнению с больными без НЯ были моложе (55 ± 14 и 59 ± 14 лет соответственно; $p<0,01$), у них чаще отмечалась дислипидемия (38% и 28% соответственно; $p=0,012$), реже – артериальная гипертензия (49% и 65% соответственно; $p<0,001$), среди них чаще встречались больные СКВ (11% и 7% соответственно; $p=0,039$) и СШ (6% и 1,8% соответственно; $p<0,001$), они чаще принимали ГК (24% и 18% соответственно; $p=0,007$), противомаларийные препараты (17% и 10% соответственно; $p<0,001$) и МТ (41% и 31% соответственно; $p<0,001$) [13]. В другой работе также было показано, что терапия МТ у пациентов с РА, получивших мРНК-вакцины, способствует более частому развитию конституциональных симптомов ($p=0,033$) [17]. На меньший риск развития НЯ у пожилых пациентов после введения первого (ОШ=0,95; 95% ДИ: 0,92–0,97 ($p=0,001$)) и второго (ОШ=0,95; 95% ДИ: 0,92–0,99 ($p=0,012$)) компонента мРНК- и векторных вакцин также указывают С. Rotondo и соавт [18].

В нашей работе обострение ИВРЗ документировано у 1 (0,3%) пациента, что сопоставимо с результатами отечественных и зарубежных исследований вакцин, изготовленных на разных технологических платформах [8, 9, 19, 20]. Вместе с тем в некоторых работах показана более высокая частота обострений ИВРЗ на фоне иммунизации Гам-КОВИД-Вак и мРНК-вакцинами [7, 21].

Согласно обзору литературы отечественных авторов, частота обострений ИВРЗ после иммунизации против COVID-19, вероятно, является достаточно низкой и составляет 5–7% [22]. О такой же частоте (6,9%) сообщается в систематическом обзоре зарубежных авторов [23]. В проанализированных исследованиях наиболее частыми симптомами, связанными с нарастанием активности ИВРЗ, были артралгии, припухлость суставов, слабость и миалгии. Однако указанные проявления могут возникать и в рамках поствакцинальной реакции, что несколько затрудняет дифференциальную диагностику. По нашему мнению, при дифференциальной диагностике обострения ИВРЗ на фоне вакцинации и поствакцинальной реакции следует опираться на динамику клинико-лабораторных данных, стойкость симптомов, необходимость коррекции иммуносупрессивной терапии.

Здесь же следует подчеркнуть, что, в соответствии с уже упоминавшимися российскими и международными рекомендациями, вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией настоятельно рекомендуется предварительно обсудить в индивидуальном порядке с учетом имеющегося ИВРЗ и его активности.

Заключение

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, перенесенный COVID-19, ИВРЗ, проводимая иммуносупрессивная терапия (возможно, за исключением МТ и РТМ) не увеличивают риск развития НЯ при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), что в совокупности с меньшей частотой НЯ в целом свидетельствует

в пользу ее безопасности у ревматологических пациентов. И хотя минимальная вероятность НЯ и обострения ИВРЗ все же существует, абсолютное большинство больных должны быть вакцинированы против COVID-19, т. к. риск тяжелого течения и летального исхода вследствие этого заболевания превосходит риск развития серьезных НЯ и нарастания активности ИВРЗ. На сегодняшний день этого мнения, закрепленного в последних рекомендациях [1, 5, 6], придерживаются все ведущие мировые эксперты.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский инсти-

тут 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. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
2. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ. COVID-19: ревматологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(16):18-25. [Belov BS, Muravyova NV, Tarasova GM. COVID-19: Rheumatological aspects. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(16):18-25 (In Russ.)].
3. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):384-391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
5. 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):1-16. doi: 10.1002/art.42372
6. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: The November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006
7. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ, Смитиенко ИО, Мешков АД, Бородин ОО, и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(4):23-28. [Bulanov NM, Novikov PI, Gulyaev SV, Smitienko IO, Meshkov AD, Borodin OO, et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(4):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-4-23-28
8. Gaydukova I, Mazurov V, Inamova O, Gaydukova E. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases — results of 2,134 cases analysis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:968. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4250
9. Сорочкая ВН, Плахова АО, Халмуратова ББ, Вайсман ДШ, Балабанова РМ. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):157-161. [Sorotskaya VN, Plakhova AO, Halmuradova BB, Vaisman DS, Balabanova RM. Effect of COVID-19 coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):157-161 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-157-161
10. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, Sirotych E, Putman M, Moni TT, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open*. 2021;7(3):001814. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001814
11. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: Results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):695-709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490
12. Isnardi CA, Schneeberger EE, Kreimer JL, Luna PC, Echeverría C, Roberts K, et al. An Argentinean cohort of patients with rheumatic and immune-mediated diseases vaccinated for SARS-CoV-2: The SAR-CoVAC Registry-protocol and preliminary data. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):3199-3209. doi: 10.1007/s10067-022-06253-5
13. Cosatti M, D'Angelo ME, Petkovic IE, Kogan N, Pereira DA, Tissera Y, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic diseases: Data from the national registry SARS-CoVAC from Argentina. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:929. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.796
14. Monov S, Shumnalievra R, Monova D. Safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1686-1687. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3462
15. Boekel L, Kummer LY, van Dam KPJ, Hooijberg F, van Kempen Z, Vogelzang EH, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):542-545. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00181-8
16. Wieske L, Kummer LYL, van Dam KPJ, Stalman EW, van der Kooij AJ, Raaphorst J, et al. Risk factors associated with short-term adverse events after SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *BMC Med*. 2022;20(1):100. doi: 10.1186/s12916-022-02310-7
17. Ramirez GA, Della-Torre E, Moroni L, Yacoub MR, Dagna L. OSR-COVAX study group. Correspondence on «Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort». *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):159. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220539
18. Rotondo C, Cantatore FP, Fornaro M, Colia R, Busto G, Rella V, et al. Preliminary data on post market safety profiles of COVID 19 vaccines in rheumatic diseases: Assessments on various vaccines in use, different rheumatic disease subtypes, and immunosuppressive therapies: A two-centers study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(7):730. doi: 10.3390/vaccines9070730
19. Fragoulis GE, Bourmia VK, Mavrea E, Evangelatos G, Fragiadaki K, Karamanakos A, et al. COVID-19 vaccine safety and nocebo-

- prone associated hesitancy in patients with systemic rheumatic diseases: A crosssectional study. *Rheumatol Int.* 2021;42(1):31-39. doi: 10.1007/s00296-021-05039-3
20. Felten R, Kawka L, Dubois M, Ugarte-Gil MF, Fuentes-Silva Y, Piga M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: The international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(9):613-615. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00221-6
21. Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, Barbur I, Werbel WA, Geetha D, et al. Disease flare and reactogenicity in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases following two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):28-32. doi: 10.1002/art.41924
22. Белов БС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(1):21-31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):21-31 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-21-31
23. Sood A, Tran M, Murthy V, Gonzalez E. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(8):381-389. doi: 10.1097/RHU.0000000000001871

Куликов А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-313X>

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

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

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

Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹, Д.А. Дибров¹

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

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

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

Поступила 15.04.2023
Принята 26.04.2023



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



Авдеева А.С. – д.м.н, заведующий лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Дибров Д.А. – аспирант ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – д.м.н. А.С. Авдеева)

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющийся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. В настоящее время РА рассматривается как синдром, характеризующийся клинической и патогенетической гетерогенностью, связанной с многообразием механизмов патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, определяющих вариабельность течения и исходов воспалительного процесса и эффективность терапии. На основании выявления или отсутствия IgM ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) РА условно подразделяется на два субтипа (фенотипа): серопозитивный РА и серонегативный РА, – однако благодаря совершенствованию методов лабораторной диагностики спектр аутоантител, выявляемых при РА, существенно увеличился. Диагностика серонегативного РА, основанная на классификационных (а не диагностических) критериях, может быть затруднена, особенно на ранних стадиях заболевания, и диагноз устанавливается только в процессе длительного наблюдения пациентов. Это усложняет своевременное назначение адекватной противовоспалительной терапии. В статье суммированы данные, касающиеся проблем генетической предрасположенности, иммунопатогенеза, биомаркеров, клинического спектра, инструментальной диагностики и фармакотерапии серонегативного РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, серопозитивный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, новые аутоантитела при ревматоидном артрите

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):276–291.

RHEUMATOID ARTHRITIS AS A CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SYNDROME: FOCUS ON THE SERONEGATIVE SUBTYPE OF THE DISEASE

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹, Danil A. Dibrov¹

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common immune mediated (autoimmune) rheumatic disease, manifested by chronic erosive arthritis and systemic internal organ damage. Currently, RA is considered as a syndrome characterized by clinical and pathogenetic heterogeneity associated with a variety of mechanisms of pathological activation of innate and acquired immunity, determining the variability of the course and outcome of the inflammatory process and effectiveness of therapy. Based on the detection or absence of rheumatoid factor (RF) IgM and antibodies to cyclic citrullinated peptides (ACCP), RA can be conventionally divided into two subtypes (phenotypes): seropositive RA and seronegative RA, but thanks to improvement of laboratory diagnostic methods the spectrum of autoantibodies detected in RA has increased significantly. Diagnosis of seronegative RA based on classification (rather than

diagnostic) criteria can be difficult, especially in the early stages of the disease, and the diagnosis is made only during long-term follow-up of patients. It complicates the timely prescription of adequate anti-inflammatory therapy. This article summarizes the data on genetic predisposition, immunopathogenesis, biomarkers, clinical spectrum, instrumental diagnosis and pharmacotherapy of seronegative RA.

Key words: rheumatoid arthritis seropositive rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibodies, new autoantibodies in rheumatoid arthritis

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):276–291 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291

1. Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Развитие хронического воспаления при РА определяется комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, патологией микробиома, эпигенетическими и иммунометаболическими нарушениями [2–4]. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития иммунного воспаления и совершенствованию биотехнологических методов производства лекарственных препаратов (моноклональные антитела и рекомбинантные белки) и химического синтеза были созданы новые противовоспалительные лекарственные препараты, применение которых позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА [5, 6].

В настоящее время РА рассматривается как синдром, характеризующийся клинической и патогенетической гетерогенностью, связанной с многообразием механизмов патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, определяющих вариабельность течения, исходы воспалительного процесса и эффективность противовоспалительной терапии [3, 7]. О роли аутоиммунных механизмов в развитии РА свидетельствует гиперпродукция аутоантител, к которым относятся ревматоидные факторы (РФ), представляющие собой антитела к Fc-фрагменту IgG, и антитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой («скрытый» эпитоп), индуцированной цитруллинированием или другими формами пост-трансляционной модификации (анти-ПТМБ): карбамилрование, ацетилирование, малондальдегид (МДА)-модифицирование [8–10]. IgM РФ и антитела к цитруллинированному белку (АЦБ) рассматриваются как диагностические маркеры РА [11] и обнаруживаются в сыворотках пациентов задолго до клинической манифестации заболевания [4]. Напомним, что цитруллинирование заключается в конверсии пептидил-аргинина (с положительным зарядом) в пептидил-цитруллин (с нейтральным зарядом), опосредованное ферментом пептидил-аргининдезаминазой (ПАД), активность которой усиливается под влиянием воспаления. Карбамилрование и ацетилирование приводит к модификации лизина, а МДА-модифицирование – к модификации аддуктов малондальдегида. Предполагается, что анти-ПТМБ с различной эпитопной специфичностью могут участвовать в развитии боли, воспаления, деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений (генерализованная потеря костной ткани, атеросклеротическое поражение сосудов и интерстициальное заболевание легких) [12–14]. Антитела к цитруллинированным белкам разделяются на две основных категории – реагирующие с цитруллином независимо от других компонентов антигенного эпитопа и связывающиеся с эпитопом, включающим цитруллин и проксимальные

аминокислоты [12]. На основании выявления IgM РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) второго поколения (т. н. анти-ССР2 тест) РА условно подразделяется на два субтипа – серопозитивный и серонегативный [1]. Забегая вперед, следует напомнить, что анти-ССР2 тест выявляет антитела к синтетическому цитруллинированному пептиду, являющемуся суррогатным аналогом цитруллинированных белков *in vivo*.

В последние годы проблема серонегативного РА обсуждается в рамках так называемых «серонегативных» аутоиммунных заболеваний [15] и развивает концепцию «серонегативных артропатий», впервые сформулированную J.M. Moll [16] в 1983 г. Согласно этой концепции, в группу «серонегативных артропатий» входит серонегативный РА, серонегативный спондилоартрит (СпА), псориазический артрит (ПсА), другие артропатии, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника и инфекцией (реактивный артрит).

Изучение серонегативного РА представляет большой интерес в силу ряда обстоятельств. Во-первых, благодаря совершенствованию методов лабораторной диагностики существенно расширился спектр аутоантител, выявляемых при различных иммуновоспалительных заболеваниях (ИВЗ), в том числе РА. Во-вторых, диагностика серонегативного РА, основанная на классификационных (а не диагностических) критериях, может быть затруднена, особенно на ранних стадиях заболевания [17]. Диагноз нередко верифицируется только в процессе длительного наблюдения пациентов [18–20]. Это затрудняет своевременное назначение адекватной противовоспалительной терапии в рамках стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [21]. На популяционном уровне внедрение современных методов лечения РА, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП), в большей степени привело к улучшению прогноза при серопозитивном, чем при серонегативном РА [22]. Проблемы иммунопатогенеза, биомаркеров, клинического спектра, инструментальной диагностики и фармакотерапии серопозитивного РА суммированы в серии обзоров [3, 15, 23–25], в то время как анализу этих характеристик при серонегативном РА посвящено значительно меньше исследований [26–28].

Целью публикации являются обобщение и критический анализ наиболее важных исследований, касающихся серонегативного ревматоидного артрита, опубликованных в течение последних 10 лет. Был проведен исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed) с использованием MESH (medical subjects headings) терминологии и ключевых слов, включая ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированным белкам, цитруллинирование, аутоантитела, ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит.

2. Генетическая предрасположенность

В настоящее время охарактеризовано более 150 генетических локусов, ассоциированных с РА, наиболее важные из которых связаны с HLA (human leukocyte antigen), в первую очередь класса II [29]. При этом многие генетические факторы ассоциируются не только с РА, но и с другими аутоиммунными заболеваниями. Это свидетельствует об общности механизмов предрасположенности к аутоиммунитету и в перспективе создает предпосылки для совершенствования диагностики РА, связанной с инкорпорированием генетических биомаркеров в критерии заболевания.

Полагают, что при серопозитивном РА вклад генетических факторов составляет 50%, при серонегативном РА – 20% [30]. У кровных родственников пациентов с серонегативным РА отмечена ко-агрегация как с серопозитивным РА, так и со СпА [31]. Эти данные косвенно свидетельствуют о наличии «перекрещивающихся» факторов генетической предрасположенности при серопозитивном и серонегативном РА с одной стороны, и серонегативным РА и СпА – с другой.

С точки зрения генетической предрасположенности, серопозитивный субтип РА представляет собой более гомогенную патологию, характеризующуюся носительством HLA класса II главного комплекса гистосовместимости – DR-аллель, включающий DRB1* (DRB1*01:0.1) и DR4 (DRB1*04:01, DRB1*04:04 и DRB1*04:05), несущие общие аминокислоты в положениях 70–74 DRB1 цепи, получившие название «общий эпитоп» (SE, shared epitope); в меньшей степени – других, не связанных с HLA-DR генов [30, 32, 33], большинство из которых участвуют в реакциях приобретенного иммунитета. Риск серонегативного РА ассоциируется с носительством как HLA класса II, так и HLA класса I, но с преобладанием наследуемого гаплотипа HLA-B*8.1, содержащего аспарагиновую кислоту в положении 9 (HLA-B*08) и связанного с ним HLA-DRB1*03, содержащего серин в положении 11 [26, 34, 35]. Значение генетических факторов, не связанных с HLA, продемонстрировано в популяционном исследовании полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association study), включавшем 31 313 пациентов с РА (68% – серопозитивный РА) и 1 млн контроля (жители Северной Европы). Было обнаружено 35 генетических полиморфизмов JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) сигнального пути, среди которых подавляющее большинство ассоциировались с серопозитивным РА [35]. При серонегативном РА наиболее часто выявлялись генетические мутации: rs2476601-А в гене *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) и интронный вариант rs7731626-А в *ANKRD55.2* (ankyrin repeat domain 55). Другие мутации, включая *STAT4*, *C5orf30*, *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), *ELMO1* (engulfment and cell motility 1), *RUNX1* (runt-related transcription factor 1) и *BLK* (B-lymphoid tyrosine kinase), выявлялись редко. Мутации *SPPI* (secreted phosphoprotein 1), *IRF5* (interferon regulatory factor 5), *PRL* (prolactin) и *NFIA* (nuclear factor IA) встречались только при серонегативном РА. Однако, по данным недавнего метаанализа, связь между генетическими маркерами, выявленными при анализе материалов GWAS, и риском развития серонегативного РА не подтвердилась [36]. При серонегативном РА выявлена ассоциация с носительством локусов, участвующих в метаболизме витамина D:

DHCR7 (7-dehydrocholesterol reductase), а также *IFR4* (interferon regulatory factor 4) [37], однако эти данные нуждаются в подтверждении. При метаанализе материалов исследований, основанных на Менделевской рандомизации, была обнаружена определенная связь риска развития серопозитивного РА с уровнем интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-1ra (рецепторный антагонист) и ИЛ-6, а серонегативного РА – с уровнями ИЛ-2Pα, ИЛ-8 и ИЛ-18 [38]. Исследования, касающиеся роли эпигенетических факторов (метилирование ДНК, микроРНК), свидетельствуют об определенных ассоциациях с РА miR-499, miR-146, но специальный анализ различий между серонегативным и серопозитивным РА не проводился [39]. Таким образом, роль генетических и эпигенетических факторов в развитии серонегативного РА не ясна и в перспективе должна стать важной задачей для дальнейших исследований [29].

3. Факторы внешней среды

Данные, касающиеся этиологии РА, в первую очередь вирусных и бактериальных инфекций в качестве «триггерных» факторов развития РА, противоречивы. Титры антител к широко распространенным бактериальным и вирусным иммуногенным белкам, выделенных из патогенов, которые потенциально могут ассоциироваться с РА (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomilans*, *M. avium*, вирус Эпштейна – Барр, эндогенный ретровирус человека и др.), у пациентов как с серопозитивным, так и с серонегативным РА были выше, чем в контроле [40]. Примечательно, что наличие некоторых аллергических заболеваний (атопический дерматит и др.) увеличивает риск развития серонегативного РА (особенно у пожилых) [41]. Серопозитивный и серонегативный РА ассоциируются с некоторыми профессиональными факторами внешней среды, в частности с кристаллической пылью [42], в то время как роль курения и пародонтита как факторов риска развития РА строго доказана только при серопозитивном субтипе заболевания.

4. Эпидемиология

Истинная распространенность серонегативного РА не ясна и колеблется от 10 до 40% среди всех случаев РА [43, 44]. Частота серонегативного РА (соответствует классификационным критериям РА) в когортах пациентов с ранним РА достигает 50–60% [45, 46]. По данным недавних эпидемиологических исследований, в течение последней декады отмечено нарастание частоты серонегативного РА в популяции [47–49], в первую очередь у пациентов женского пола [50] и пожилого возраста [51–53]. На популяционном уровне снижение распространенности серопозитивного РА может быть связано с отказом от курения, а возрастание серонегативного РА – с увеличением распространенности ожирения, хотя по данным других исследований, риск развития серонегативного РА, напротив, ассоциируется с низкой массой тела.

5. Диагностика

В настоящее время диагностические критерии РА не разработаны. В клинической практике используются классификационные критерии Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/(ACR, European Alliance of Associations

Таблица 1. Спектр заболеваний, проявляющихся серонегативным полиартритом

Формы патологии	Заболевания
Ревматоидный артрит	Серонегативный ревматоидный артрит
Инфекционные артриты	Вирусные (включая COVID-19 ассоциированный артрит), грибковые, бактериальные
Системные ревматические болезни	Системная красная волчанка, системные васкулиты, системная склеродермия, синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Стилла взрослых, воспалительные миопатии, ревматическая полимиалгия
Кристаллические артропатии	Подагра, болезни отложения пирофосфата кальция
Серонегативные спондилоартропатии	Анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, артрит, связанный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивные артриты
Другие	Артрит, связанный с применением ингибиторов иммунных контрольных точек; паранеопластический артрит

for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2010 г. [12], направленные на выявление РА на ранней стадии заболевания, как альтернатива критериям 1987 г. для развернутого РА [54]. Учитывая существенный вклад серопозитивности по РФ/АЦЦП в общий счет (критерии EULAR/ACR) [55, 56], необходимый для постановки диагноза РА, они обладают более низкой чувствительностью при серонегативном РА, чем при серопозитивном РА [57]. С другой стороны, поскольку серонегативный полиартрит является характерным проявлением широкого круга ревматических и неревматических заболеваний [58] (табл. 1), создаются предпосылки для гипердиагностики серонегативного РА [59, 60].

Например, у трети пациентов с первоначальным диагнозом серонегативный РА были выявлены признаки болезни отложения пирофосфата кальция (хондрокальциноз), которые встречались статистически значимо чаще, чем при серопозитивном РА [61]. По данным другого исследования, частота болезни отложения пирофосфата кальция у пациентов с ранним серонегативным РА составила 3,9%, а у пациентов старше 60 лет – 7,0% [62]. Большое значение может иметь дифференциальный диагноз серонегативного РА и СпА [19]. Отмечена более высокая частота энтезита (характерное проявление СпА) при серонегативном, чем при серопозитивном РА (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)), выраженные «перекресты» по частоте деструктивного периферического артрита, выраженности боли, усталости, нарушения трудоспособности и кардиоваскулярной коморбидности. В процессе длительного (>10 лет) наблюдения 435 пациентов с первоначальным диагнозом серонегативного РА у 16% пациентов диагноз был реклассифицирован как ревматическая полимиалгия, у 11% – как ПсА, у 10% – как ОА, у 8,7% – как СпА, у 3,4% – как реактивный артрит, у 3,9% – как подагра, у 1,4% – как псевдоподагра, менее чем у 1% – другие диагнозы. У 32% пациентов, у которых преобладали клинические проявления транзитного артрита или СпА, диагноз оставался неопределенным.

6. Иммунопатология

В зависимости от характера инфильтрации синовиальной ткани стромальными клетками и лейкоцитами при РА выделяют три иммуноморфологических патотипа: лимфомиелоидный (инфильтрация В-клетками и миелоидными клетками), диффузный миелоидный (преобладание миелоидных клеток и небольшого числа В клеток) и пауци-иммунный (фибробластоподобные синовиоциты с минимальной инфильтрацией иммунными клетками) [63, 64].

Данные, касающиеся сравнения иммуноморфологических нарушений при серонегативном РА, в сравнении с серопозитивным, немногочисленны. В недавнем исследовании, адаптировавшем пространственную транскриптомику, было показано, что в воспаленной синовиальной ткани у пациентов с серонегативным РА отсутствуют сигналы, отражающие активацию приобретенного иммунитета, а преобладает активация дендритных клеток (ДК), в то время как при серопозитивном РА выявляется образование третичных лимфоидных структур с гиперэкспрессией хемокина CXCL13 (chemokine (C-X-C motif) ligand), сочетающееся с *RASGRP2* (RAS guanyl releasing protein) и *CXCL12/CCL19*, а также CD74, взаимодействующие с MIF (macrophage migration inhibitory factor), СОРА (Coatmer subunit alpha) и APP (amyloid precursor protein) на мембране макрофагов и ДК [65].

В серии исследований для характеристики синовиального воспаления при РА было использовано секвенирование РНК единичных клеток (scRNA-seq). Полученные результаты детально проанализированы в обзоре К. Li и соавт. [27], поэтому ниже будут представлены только основные материалы этих исследований. В синовиальной ткани при серопозитивном РА по сравнению с серонегативным превалируют CD4⁺ Т-клетки, экспрессирующие CXCL13^{high}, а также GPR56 (рецептор для G-белка), которые локализованы вблизи В-клеток и регулируют дифференцировку плазматических клеток и синтез ИЛ-21 [66]. При серонегативном РА выявлено преобладание синовиальных макрофагов с воспалительным фенотипом (M1), характеризующихся гиперэкспрессией гена *IL1B* и отсутствием экспрессии *TGFBI* (transforming growth factor-beta) и *CD36* (cluster of differentiation 36) [67]. В эффекторных CD4⁺ Т-клетках выявлено увеличение экспрессии цитотоксических генов, включая *CNLY* (granulysin) и *GZMB* (granzyme B), и генов, отражающих сигнализацию интерферона (ИФН): *GZMK*, *ISG1* (interferon-stimulated gene) 5, *IFI6* (interferon alpha inducible protein 6), *CCR7* (C-C motif chemokine receptor 7), *GPR183* (G protein-coupled receptor 183), *SELL* (selectin L), *TCF7* (transcription factor 7) и *IL7R* (interleukin 7 receptor). Циркулирующие плазматические клетки при серонегативном РА характеризуются высокой экспрессией *IGHM* (immunoglobulin heavy constant Mu) и низкой – *IGHG3* и *IGHA1* (immunoglobulin heavy constant alpha 1) [67]. При серонегативном РА выявлены нарушения функциональной активности плазматических клеток и В-клеток памяти, проявляющиеся в отсутствии экспрессии *HLA-DRB5* и гиперэкспрессии *IGHG4* (immunoglobulin heavy constant gamma 4) [67], а также *CCL* (C-C motif chemokine ligand) 13, *CCL18* и ММП-3 как в синовиальных макрофагах, так и в дендритных клет-

ках. Предполагается, что отсутствие экспрессии *HLA-DRB5* на мембране плазматических клеток, низкая экспрессия *IGHG3* наряду с увеличением экспрессии *IGHM* и *IGHG4* отражают нарушение переключения классов (class-switching) иммуноглобулинов в субпопуляциях В-клеток [27]. CD4⁺ Т-клетки, выделенные из синовиальной ткани пациентов с серонегативным РА, характеризовались гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (ФНО) α [68]. Примечательно, что в кровяном русле как при серопозитивном, так и при серонегативном РА отмечено увеличение уровня циркулирующих Т-фолликулярных хелперных Т-клеток (Тфх) [68], играющих фундаментальную роль в регуляции синтеза аутоантител В-клетками [69]. Имеются данные о более выраженном увеличении концентрации ИЛ-6 в сыворотках пациентов с серонегативным РА [70] в сравнении с пациентами с серопозитивным РА, а также базальной экспрессии *STAT3* в CD4⁺ Т-клетках при раннем серонегативном РА [71]. В целом полученные данные, хотя и являются предварительными, свидетельствуют об активации приобретенного иммунитета у пациентов с серонегативным РА, проявляющейся в ИЛ-6-опосредованной дисрегуляции CD4⁺ Т-клеток, активации CD4⁺ Т-эффекторных клеток и Тфх в сочетании с нарушением дифференцировки субпопуляций В-клеток. Полагают, что патология синовиальной ткани у пациентов с серонегативным РА в большей степени соответствует диффузному миелоидному и пауци-иммунному патотипам [27]. Это совпадает с данными более ранних исследований, при которых у пациентов с серонегативным РА отмечено преобладание фиброза и утолщения синовиальной оболочки на фоне умеренной лимфоцитарной инфильтрации [72].

С клинической точки зрения представляют интерес данные об увеличении концентрации матриксной металлопротеиназы (ММП) 3, коррелирующей с активностью серонегативного РА. Уровень ММП-3 позволял дифференцировать пациентов с серонегативным РА от контроля (площадь под кривой – 0,930; чувствительность – 84,14%, специфичность – 92,11%) [73]. По данным протеомного анализа с использованием масс-спектрометрии было установлено, что увеличение концентрации четырех биомаркеров, включая ангиотензиноген, сывороточный амилоидный белок А, витамин D-связывающий белок и ретинол-связывающий белок 4, позволяет дифференцировать (площадь под кривой – 0,8) серопозитивный и серонегативный РА от здоровых доноров [74].

7. Аутоантитела

Совершенствование методов лабораторной диагностики наряду с расширением представлений о роли цитруллинирования белков в патогенезе иммуновоспалительных ревматических и неревматических заболеваний [75] привело к выявлению новых («некритериальных») аутоантител как при классических аутоиммунных ревматических заболеваниях [76–80], так и при других ИВРЗ, которые ранее не рассматривались как аутоиммунные – СпА, псориаз и ПсА [81–83]. Это позволило по-новому подойти к проблеме «серонегативности» при РА.

Как уже отмечалось, базовым критерием, на котором основано подразделение пациентов с РА на серонегативный и серопозитивный субтипы, являются результаты определения IgM РФ и особенно АЦЦП (анти-CCP2 тест).

В то же время имеются данные, касающиеся определения аутоантител не к синтетическим пептидам, а к самим цитруллинированным белкам (фибриноген, виментин, коллаген типа II, α -энолаза, гистон и тенаascin и др.) [8, 9, 84].

В последние годы для определения аутоантител при РА и других заболеваниях человека быстро развивается новое направление молекулярно-биологических исследований, получившее название «аутоантигеномика», сочетающее классические серологические подходы с «омиксными» технологиями, основанными на использовании микрочипов, мультиплексного анализа, библиотеки пептидов, фагового дисплея, проточной цитофлюориметрии, масс-спектрометрии и др. [85].

Мультиплексный метод позволяет с тонкой специфичностью (FS, fine-specificity) определять аутоантитела различных изоформ иммуноглобулинов к широкому спектру цитруллинированных пептидов (АЦЦП-FS). При использовании мультиплексных микрочипов АЦЦП-FS были обнаружены у 16% пациентов с отрицательными результатами стандартного (анти-CCP2) теста [86]. У трети пациентов с серонегативным РА выявляются IgA РФ и IgA АЦЦП, а также антитела к RA33 (анти-RA33) [87], реагирующие с ядерным антигеном hnRNP-A2/B1 [88]. Представляют интерес данные E. Reed и соавт. [89], которые с использованием мультиплексного анализа (Thermo Fisher Scientific, США) наряду с IgG анти-CCP2 и IgM/IgG/IgA РФ исследовали 19 АЦЦП-FS, антитела к карбомилированному белку (анти-CarP) и 17 антител с другой специфичностью в сыворотках 2755 пациентов с РА и 370 лиц контрольной группы. В целом при серонегативном по стандартным тестам РА АЦЦП-FS обнаружены у 30% пациентов, IgM/IgG/IgA РФ – у 9,4%, анти-CarP – у 16%; у 9,6% пациентов выявлены одновременно по крайней мере 2 типа аутоантител. Интересно, что при серонегативном РА носительство характерного для серопозитивного РА HLA-DRB1-SE ассоциировалось с обнаружением АЦЦП-FS.

С использованием протеомного анализа в сыворотках (и синовиальной жидкости) пациентов с РА идентифицированы новые аутоантитела к карбомилированным белкам («карбамиллом») [90], среди которых антитела к гемопексину (транспортный белок при переносе гема из циркулирующей крови в паренхиму печени) и α 2-макроглобулину выявлены у 60% пациентов.

При цитофлюориметрическом анализе и вестерн-блоттинге у трети пациентов с РА были обнаружены антимитохондриальные антитела, присутствие которых коррелировало с прогрессированием деструкции суставов (образование эрозий и сужение суставной щели) независимо от позитивности по АЦЦП [91]. Примечательно, что у пациентов с серонегативным РА были обнаружены антитела к белку внешней мембраны митохондрий – митофузину-1 (анти-МТФ-1), увеличение концентрации которых позволяет прогнозировать риск образования новых эрозий в суставах (отношение шансов (ОШ) – 9,33; $p = 0,02$) и сужение суставной щели (ОШ=5,27; $p = 0,04$).

Представляют интерес данные мультиплексного анализа аутоантител к пептидам, содержащих иммунодоминантные эпитопы белков, синтез аутоантител к которым, как предполагается, играет роль в патогенезе РА [92]. Было разработано два типа тестов: AIRAD (Aid in RA Diagnosis), включающим 5 синтетических пептидов белков GPI (glucose-6 phosphate isomerase), PADI4 (protein arginine deiminase type 4) и SeNe (seronegative RA

diagnosis peptide test), 5 пептидов (цитруллинированные и нецитруллинированные) белков GPI, PAD14 и COL2A1 ($\alpha 1$ chain of type II collagen). С использованием AIRAD-теста антитела были обнаружены у 63% пациентов с ранним РА, специфичность теста составила 99% (площадь под кривой – 83%). По данным SeNe-теста антитела были обнаружены у 22% анти-ССР2/IgM РФ-негативных пациентов с 99%-й специфичностью (площадь под кривой – 63%). При этом при серонегативном РА антитела к одному из пептидов COL2A1 (JointID-18) обладали наилучшими аналитическими характеристиками (площадь под кривой – 60%). Полагают, что в перспективе этот пептид может быть кандидатом для разработки иммуноферментного метода (ИФМ) определения антител для улучшения диагностики серонегативного РА.

Широко применяемый в рамках «аутоантигеномики» метод анализа антител к иммунодоминантным пептидам основан на скрининге пула иммуноглобулинов, выделенных из сывороток пациентов, в отношении взаимодействия с библиотекой пептидов (набор от нескольких тысяч до нескольких миллионов искусственно синтезированных пептидов).

С использованием библиотеки пептидов С. Bason и соавт. [93] у 73,8% пациентов с серопозитивным и у 63,6% пациентов с серонегативным РА идентифицировали антитела, взаимодействующие с набором пептидов, определяемым как «пептиды, связанные с РА». Этот набор пептидов имел гомологию с рядом потенциальных аутоантигенов, включая протеин-тирозинкиназу 2β , В-клеточный (scaffold) белок, липрин-1 α , белок 4 цитотоксических Т-клеток.

В другом исследовании в синовиальной жидкости и сыворотке пациентов с серонегативным (75,7%) и серопозитивным РА (87,1%) были идентифицированы антитела к гомоцитруллинированному $\alpha 1$ -антитриписину ($\alpha 1$ -AT). При этом антитела к нативному $\alpha 1$ -AT обнаруживались только у пациентов с серопозитивным РА [94].

T.B.G. Poulsen и соавт. [95] с использованием высокоплотных белковых микрочипов, исследовали антитела к 1631 нативному белку и белкам, обработанным *in situ* PAD2 и PAD4 (ферменты, участвующие в цитруллинировании белков *in vivo*) в пулированных сыворотках пациентов с серонегативным и серопозитивным РА. Антитела, изолированные из сывороток пациентов с серопозитивным РА IgG изотипа взаимодействовали с 87 белками, цитруллинированными PAD2, и 99 белками, цитруллинированными PAD4, а у пациентов с серонегативным РА – с 29 и 26 белками соответственно. В АЦБ-положительной сыворотке обнаруживались антитела, взаимодействующие с виментином (хорошо охарактеризованный белок, реагирующий с АЦБ) и с цитруллинированными IRF5, CASS4 (Cas scaffold protein family member 4), SH3GL1 (SH3 domain containing GRB2 like 1) и STAU1 (staufer double-stranded RNA binding protein 1), значение которых не установлено.

M. Richter и соавт. [96] также адаптировали высокоплотные белковые микрочипы для определения антител к 314 «РА-специфическим пептидам», нативным, цитруллинированным и карбамилированным белкам, к которым ранее были обнаружены антитела в сыворотках пациентов с РА (филагрин, фибриноген, виментин, коллаген II, энлаза, гистон и 14-3-3 eta и др.). Частота обнаружения антител по крайней мере к одному пептиду при серонегативном РА составила 25%, а при серопозитивном РА – 98%. Взаимодействие антител со многими антигенными

эпитопами (перекрестная реактивность) наблюдалось почти исключительно при серопозитивном РА, но уровень антител к карбамилированным и цитруллинированным пептидам при серопозитивном и серонегативном РА был сходным. Положительные результаты определения антител, особенно связывание более чем с 50% эпитопов, ассоциировались с носительством *HLA-DRB1* (SE). Эти данные свидетельствуют о том, что серопозитивный РА характеризуется гиперпродукцией антител с более выраженной полиреактивностью, чем серонегативный.

Особый интерес представляют данные K.Y. Cunningham и соавт. [97], которые с помощью мультиплексного метода исследовали IgG-антитела более чем к 1600 нативным белкам человека. При серопозитивном РА были обнаружены антитела к 22 белкам, а при серонегативном – к 19, причем только антитела к GTF2A2 (general transcription factor IIА subunit 2) выявлялись при обоих субтипах РА. Биологическое значение GTF2A2 не ясно, однако мутация гена этой молекулы ассоциируется с гиперпродукцией интерферона типа I при системной красной волчанке. Интересно, что уровни 30 аутоантител при серопозитивном РА и 25 аутоантител при серонегативном были ниже, чем в контроле, что может отражать специфические нарушения иммунного гомеостаза при РА, в частности нарушение продукции «протективных» аутоантител. При серопозитивном РА уровни 11 (из 27) аутоантител, а при серонегативном – 15 (из 27) – статистически значимо коррелировали с активностью РА (индекс CDAI (Clinical Disease Activity Index)).

В исследовании K. Li и соавт. [98] с использованием высокоплотных белковых микрочипов у 17,93–27,59% пациентов с АЦБ-негативным РА были выявлено 9 новых аутоантител: анти-DUSP11 (dual specificity phosphatase 11), анти-PTX3 (pentraxin 3), анти-PAGE5 (prostate-associated antigen gene), анти-METT21C (methyltransferase-like 21C), анти-FGF12 (fibroblast growth factor 12), анти-UBXN10 (UBX domain protein 10), анти-TBC1D19 (TBC1 domain family member 19) и анти-STK3 (serine/threonine kinase 3), которые обладали высокой специфичностью для диагностики РА (>90%). Особенно перспективно определение анти-PTX3 и анти-DUSP11, обладавшее наибольшей диагностической ценностью. При серонегативном РА с использованием ИФМ частота определения анти-PTX3 составила 27,56%, анти-DUSP11 – 31,80%. Сочетанное определение обоих типов антител обладало чувствительностью 38% и специфичностью 88,72% для диагностики РА, независимо от обнаружения IgM РФ и АЦБ. Отмечена корреляция между обнаружением этих аутоантител и активностью РА (DAS28 (Disease Activity Score 28), число болезненных суставов) только при АЦБ-позитивном РА. Предполагается патогенетическое значение анти-PTX3 и анти-DUSP. PTX3 секретируется нейтрофилами и участвует в реакциях врожденного иммунитета, индуцируя формирование NET (neutrophil extracellular traps), активируя инфламасомы и пироптоз при РА, а DUSP модулирует сигнальные пути, участвующие в регуляции иммунитета и клеточного метаболизма.

8. Эволюция

Эволюция РА, включающая несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий: «преклиническая» трансформируется в «симптоматическую», завершающуюся формированием клинико-лабораторного

симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [99], — хорошо изучена при серопозитивном РА [4, 100], а при серонегативном РА охарактеризована недостаточно [101, 102]. В отсутствие РФ и АЦЦП, которые являются важными предикторами развития РА у пациентов с клиническим подозрительными артралгиями и ранним недифференцированным РА, клинические симптомы и инструментальные нарушения (согласно УЗИ, магнитно-резонансной томографии) не информативны для прогнозирования риска развития РА. Данные протеомного анализа свидетельствуют о том, что уровни С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А, растворимого PD-1 позволяют прогнозировать развитие РА, у АЦЦП-позитивных, но не у АЦЦП-негативных пациентов [103].

9. Фармакотерапия

В рекомендациях EULAR, касающихся лечения РА, серопозитивность по РФ/АЦЦП наряду с эрозиями в суставах и высокой воспалительной активностью включена в число факторов риска неблагоприятного прогноза [104]. Данные, касающиеся влияния серопозитивности по РФ/АЦЦП на эффективность противовоспалительной терапии РА, противоречивы. Эффективность метотрексата (МТ) — основного стандартного базисного противовоспалительного препарата (БПВП) [104–106], применяющегося для лечения РА, — в целом не зависит от серопозитивности по РФ/АЦЦП [104]. Однако скорость развития и выраженность эффекта терапии при серонегативном РА ниже, чем при серопозитивном [107–109]. Лечение МТ ассоциируется с увеличением эффективности терапии ингибиторами ФНО- α в большей степени у серопозитивных, чем у серонегативных пациентов с РА [109, 110]. Данные систематического обзора свидетельствуют об отсутствии связи между обнаружением РФ/АЦЦП и эффективностью ингибиторов ФНО- α [111], хотя, по данным некоторых исследований, серонегативность по РФ/АЦЦП является фактором риска недостаточной эффективности терапии этими препаратами [112, 113]. Имеются данные о том, что у пациентов, резистентных к лечению «первым» ингибитором ФНО- α , «переключение» на ГИБП с другим механизмом, нежели на другой ингибитор ФНО- α , более эффективно при серопозитивном, чем при серонегативном РА [113].

Анти-В-клеточная терапия с использованием моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб) более эффективна у серопозитивных, чем у серонегативных пациентов с РА [114–117]. Сходные данные получены в отношении абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-клеток) [118–120]. Связи между эффективностью терапии ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумаб) и серопозитивностью по РФ/АЦЦП не выявлено [120]. Роль серопозитивности РФ/АЦЦП в отношении эффективности ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) нуждается в дальнейших исследованиях [121–123]. Имеются данные о более выраженном анальгетическом эффекте ингибиторов JAK по сравнению с ГИБП при РА независимо от динамики воспалительной активности заболевания [124–126]. Однако у пациентов с РА и ПсА эффективность ингибитора JAK (тофацитиниб) в отношении подавления остаточной боли не отличается от таковой у ингибитора ФНО- α (адалимумаб), и эффект у пациентов с ПсА существенно ниже, чем при РА [127].

10. Течение и исходы

Хотя на групповом уровне пациенты с серонегативным РА в целом имеют высокие активность воспаления, выраженность боли и нарушение качества жизни [55], серопозитивный субтип РА отличается более тяжелым, прогрессирующим течением в отношении развития эрозий в суставах и генерализованной потери костной ткани, низкой частотой достижения ремиссии (в том числе безлекарственной), неблагоприятным прогнозом и риском развития некоторых коморбидных заболеваний [128–133]. Анализ материалов исследования BARFOT (608 пациентов с РА, получавших стандартную терапию) свидетельствует о том, что серонегативность по РФ/АЦЦП является значимым предиктором отсутствия образования новых эрозий в суставах независимо от длительности наблюдения и динамики активности заболевания [133]. Стойкая ремиссия и особенно безлекарственная ремиссия редко имеют место у пациентов с РА, серопозитивных по РФ/АЦЦП, и встречается у 40% серонегативных пациентов [129]. Однако исходы патологического процесса и эффективность терапии при серонегативном РА отличается выраженной вариабельностью. По данным 25-летнего проспективного наблюдения 1285 пациентов с РА установлено, что на фоне лечения снижение активности заболевания отмечено у пациентов как с серопозитивным, так и с серонегативным РА. Однако внедрение стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) (в период с 2006 по 2010 г. по сравнению с 1993–1996 гг.) ассоциировалось с более частым достижением стойкой ремиссии, улучшением функциональной активности и снижением летальности у пациентов с серопозитивным, в сравнении с пациентами с серонегативным РА [22]. При серонегативном РА достижение стойкой ремиссии на фоне терапии чаще имеет место у пациентов с высоким базальным уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А и ММП-3 [134]. При этом у пациентов с выраженным эффектом терапии в течение первых 4 месяцев (ранняя ремиссия: DAS28 < 1,6) в дальнейшем повышается вероятность достижения стойкой ремиссии [135]. Недавно было показано, что у пациентов с ранним серонегативным РА (когорта пациентов Leiden) высокий базальный уровень СРБ (≥ 15 мг/л) и быстрое достижение ремиссии (по DAS28) на фоне терапии ассоциируются с 80%-й вероятностью достижения безлекарственной ремиссии по сравнению с 45%-й вероятностью у пациентов, не имеющих этих характеристик [136]. Примечательно, что развитие ремиссии на фоне лечения у пациентов с серонегативным РА коррелировало с быстрым и выраженным снижением 12 воспалительных биомаркеров, включая ММП-1, ММП-3, резистин, лептин, ИЛ-6, ФНО-рецепторы, YKL-40, эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста и сосудистая молекула адгезии. В других исследованиях было показано, что при серонегативном РА развитие клинической ремиссии и эффективность терапии выше у пациентов мужского пола, чем у женщин [137].

11. Обсуждение

В настоящее время РА рассматривается как фенотипически гетерогенный синдром, одним из компонентов диагноза которого является определение ограниченного

спектра аутоантител (IgM РФ и АЦЦП) и набора относительно неспецифических клинических проявлений и лабораторных нарушений, отражающих распространенность и выраженность воспаления суставов. Фактически те же характеристики (за исключением аутоантител) составляют основу индексов воспалительной активности РА [1]. Однако представленные выше данные, касающиеся расширения спектра аутоантител и сложности ранней диагностики серонегативного РА, существенно затрудняют изучение специфики генетических, иммунопатологических и клинических аспектов этого субтипа РА, и значение полученных в настоящее время данных может быть обсуждено только гипотетически.

Несмотря на более доброкачественное течение серонегативного РА (по сравнению с серопозитивным), судя по динамике показателей воспалительной активности и прогрессирования деструкции суставов, у пациентов с серонегативным РА идентифицирован ряд субъективных и объективных факторов, оказывающих негативное влияние на эффективность терапии (по крайней мере по мнению пациентов) [138, 139]. К ним можно отнести невоспалительный характер боли [140], вероятно, частично связанный с сопутствующей фибромиалгией [141], ожирение, которое чаще имеет место при серонегативном, чем при серопозитивном РА [142–145], и ассоциируется со снижением эффективности терапии по крайней мере ингибиторами ФНО- α [146]. По данным регистра CORONA, при серонегативном РА частота фибромиалгии (13,1% против 5,9%) и депрессии (22,7% против 17,6%) выше, чем при серопозитивном РА [147]. Как и избыточная масса тела, фибромиалгия и депрессия негативно влияют на эффективность терапии РА [148, 149]. Для пациентов с серонегативным РА в большей степени, чем для пациентов с серопозитивным, характерно несоответствие между объективными показателями активности воспаления и качеством жизни пациентов – в первую очередь интенсивностью боли [150]. Таким образом, ведение многих пациентов с серонегативным РА следует рассматривать в рамках проблемы трудно поддающегося лечению (D2T, difficult-to-treat) «рефрактерного» РА [151–153], хотя серопозитивность по РФ/АЦЦП не входит в критерии EULAR, разработанные для характеристики этой категории пациентов. Создается впечатление, что у многих пациентов с серонегативным РА преобладает «мнимая» резистентность к терапии, связанная с болями невоспалительной природы, избыточной массой тела, фибромиалгией и депрессией. Можно полагать, что для достижения ремиссии у этих пациентов целесообразна не столько интенсификация противовоспалительной терапии, сколько подбор адекватной анальгетической терапии, физиотерапии, коррекции психологических факторов (антидепрессанты и др.) [151].

При рассмотрении проблемы персонализированной терапии серонегативного РА привлекают внимание пациенты с атипичными «перекрестными» клиническими проявлениями (периферический артрит, энтезит, воспалительные боли в спине и др.) со SpA [19] и PsA [154]. Описаны пациенты с РА с сакроилеитом по данным магниторезонансной томографии, воспалительными болями в спине и позитивными результатами определения HLA-B27 [155]. Недавно представлена характеристика пациентов с тяжелым деструктивным серонегативным РА с поражением периферических крупных и мелких суставов. Клинические

и инструментальные признаки SpA отсутствовали, но 2 (из 4) пациентов были позитивны по HLA-B27 [156]. При секвенировании генома у пациентов были обнаружены уникальный автограф Т-клеточных рецепторов (ТКР) β цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и увеличение концентрации TNFSF14 (TNF superfamily member 14), участвующего в резорбции костной ткани [157]. В то же время совсем недавно было показано, что при серопозитивном РА наблюдается экспансия CD8⁺ Т-клеток, распознающих синтезируемые белки, которые индуцируют синтез провоспалительных и цитотоксических медиаторов [158]. В этой связи привлекают внимание данные о связи между носительством HLA класса I и развитием серонегативного РА (HLA-B*8.1), а также заболеваний, включающих наряду со SpA, PsA и увеитом (HLA-B*27) болезнь Бехчета (HLA-B*52) и псориаз (HLA-C*06:02). Эти заболевания объединяются в так называемые МНС-1-опатии [159], патогенез которых ассоциируется с генами *ERAP* (endoplasmic reticulum aminopeptidase) 1 и 2, ИЛ-23 рецептора и индукцией Th17-типа иммунного ответа. Является ли «деструктивный» вариант серонегативного РА своеобразной формой МНС-1-опатии, не известно. Тем не менее, по нашему мнению, у некоторых пациентов с серонегативным РА определенные перспективы может иметь терапия ингибиторами ИЛ-17, которые, хотя и не зарегистрированы для лечения РА, но, по данным РПКИ, обладают способностью контролировать активность заболевания и высоко эффективны при SpA и PsA [160]. Другое направление терапии «резистентного» серонегативного РА может базироваться на применении ингибиторов JAK, эффективность которых продемонстрирована как при РА, так и при SpA [161]. Преимуществом этих препаратов может быть их более мощное влияние на боль, независимо от подавления воспаления [124, 125].

Привлекают внимание «перекресты» серонегативного РА с другими ИВЗ, которые потенциально могут быть связаны с ИЛ-1-зависимыми аутовоспалительными механизмами [7]. У пациентов с серонегативным РА в полости сустава наряду с кристаллами пирофосфата кальция выявляются кристаллы мочевой кислоты [162], которые, активируя NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) инфламмасому (пирин), индуцируют синтез ИЛ-1 β [163]. Кроме того, к ИЛ-1-зависимому «аутовоспалительному» субтипу серонегативного РА можно условно отнести болезнь Стилла взрослых [164, 165] и «полимиалгический» вариант РА у пожилых [166–168]. Имеются данные о том, что выявление определенных мутаций гена *MEFV* (Mediterranean fever) ассоциируется с тяжелым течением РА [169–171], палиндромным ревматизмом [172, 173] и риском развития АС [174]. Напомним, что мутации гена *MEFV* являются генетическими маркерами семейной средиземноморской лихорадки, патогенетически связанной с гиперпродукцией ИЛ-1 [175]. Это свидетельствует о перспективах применения у пациентов с «резистентным» серонегативным РА терапии ингибиторами ИЛ-1, такими как колхицин [176] и анакинра [177], которая зарегистрирована для лечения РА.

В качестве модели представляет интерес развитие серонегативного РА-подобного артрита у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) по поводу злокачественных новообразований [178, 179], у которых наряду с синовитом, теносиновитом, эрозиями суставов отмечено развитие

Таблица 2. Частота аутоантител при ревматоидном артрите, негативном по ревматоидному фактору и антителам к циклическим цитруллинированным пептидам

Авторы	Число пациентов	Методы	Частота, %
Reed E. et al. [89]	534	Мультиплекс ИФМ	АЦЦП-FS – 16% IgM РФ – 23,8% IgG РФ – 17,4% IgA РФ – 10,6% Анти-CarP – 16% Анти-Ro60/SSA – 5,3% Анти-Ro52 – 5,3%
Li K. et al. [98]	283	ИФМ	Анти-PTX3 – 27,56% Анти-DUSP11 – 31,80%
Colasanti T. et al. [94]	111	ИФМ	Анти-га1АТ – 75,7%
Moore R.E. et al. [91]	68	ИФМ	Анти-митофузин-1 – 18,1%
Lönnblom E. et al. [92]	556	Мультиплекс	SeNe – 22,5% (специфичность 99%)
Bason C. et al. [93]	50	ИФМ	Пептиды, связанные с РА – 73,8%

Примечание: ИФМ – иммуноферментный метод; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; FS – fine specificity; IgM, IgG, IgA – иммуноглобулин M, G, A; РФ – ревматоидный фактор; CarP – карбомилированный белок; PTX3 – Pentraxin 3; DUSP11 – dual specificity phosphatase 11; га1АТ – гомоцитруллинированный α1-антитрипсин; SeNe – seronegative RA diagnosis; РА – ревматоидный артрит

энтезита, энтезопатии, аксиального воспаления и псориазического поражения кожи, характерных для СпА [180–184]. В сыворотках пациентов были обнаружены анти-РА33 [185], которые, как уже отмечалось, выявляются у пациентов с серонегативным РА [89]. Являются ли анти-РА33 биомаркером особого субтипа серонегативного РА, патогенетически связанного с ингибцией СТЛА-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), в настоящее время не известно. Можно предположить, что при этом субтипе серонегативного РА определенные преимущества может иметь применение препарата абатацепта, блокирующего стимуляцию Т-клеток [186].

В период пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019) описано развитие серонегативного РА-подобного артрита (так называемый COVID-19-ассоциированный артрит), патогенез, спектр клинических проявлений и прогноз которого требуют дальнейшего изучения [187].

Таким образом, серонегативный РА представляет собой весьма гетерогенную форму ревматической патологии, выходящую за рамки РА и аккумулирующую многие фундаментальные и клинические проблемы ревматологии в целом. К ним относятся механизмы, определяющие генетическую предрасположенность к развитию воспаления и боли; поиск новых биомаркеров, в первую очередь аутоантител, обладающих высокой диагностической чувствительностью и специфичностью; разработка подходов к персонализированной фармакотерапии. Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунные механизмы, отражением которых является гиперпродукция аутоантител, в настоящее время широко обсуждаются при COVID-19 и пост-COVID-19-синдроме [188, 189], заболеваниях, ассоциирующихся с хронической болью [190, 191], ожирении [192], злокачественных новообразованиях [193].

Расширение спектра аутоантител (табл. 2), нарушение функциональной активности плазматических клеток и В-клеток памяти, дисрегуляция В-клеточного реперту-

ара, приводящая к нарушению В-клеточной толерантности [194, 195], наряду с ассоциацией с другими серонегативными артропатиями диктует необходимость обсуждения вопроса о нозологической природе серонегативного РА и разработки критериев диагностики в направлении более четкого выделения «аутоиммунного» субтипа РА.

Клинические и методические (в первую очередь – стандартизация тест-систем для определения АЦЦП), проблемы, связанные с использованием РФ и АЦЦП в качестве компонентов классификационных критериев РА, обсуждены в серии обзоров [56, 196]. Вероятно, традиционное разделение РА на серонегативный и серопозитивный субтипы только на основании стандартных методов определения РФ и АЦЦП не является оптимальным и затрудняет оценку истинного значения аутоиммунных механизмов в патогенезе этой патологии. В перспективе выявление аутоантител должно стать обязательным критерием диагностики РА как аутоиммунного заболевания по аналогии с антинуклеарным фактором при системной красной волчанке [197], а термин «серонегативный РА» (как и «серонегативные спондилоартропатии») [16] в будущем, вероятно, будет иметь значение только в историческом контексте.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги и участие в экспертных советах и исследованиях).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. doi: 10.1056/NEJMr1004965
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med*. 2023;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMra2103726
- 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
- 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
- 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
- McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
- Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
- Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev*. 2020;294(1):148-163. doi: 10.1111/imr.12829
- Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol*. 2021;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
- Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-citrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis: Biological effects and mechanisms of immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4015. doi: 10.3390/ijms21114015
- Catrina A, Krishnamurthy A, Rethi B. Current view on the pathogenic role of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001228. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001228
- Scherer HU, van der Woude D, Toes REM. From risk to chronicity: Evolution of autoreactive B cell and antibody responses in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(7):371-383. doi: 10.1038/s41584-022-00786-4
- Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, Gastaldi M, Bugatti S, Rondi M, et al. Seronegative autoimmune diseases: A challenging diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(9):103143. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103143
- Moll JM. Seronegative arthropathies. *J R Soc Med*. 1983;76(6):445-448. doi: 10.1177/014107688307600601
- Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, van der Helm-van Mil AHM. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):170-174. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.009
- 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
- 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
- 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.
- 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
- Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Enhanced treatment strategies and distinct disease outcomes among autoantibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients over 25 years: A longitudinal cohort study in the Netherlands. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003296. doi: 10.1371/journal.pmed.1003296
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):60-75. doi: 10.1038/nri.2016.124
- Roodenrys NMT, Welsing PMJ, van Roon J, Schoneveld JLM, van der Goes MC, Nagy G, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3552-3566. doi: 10.1093/rheumatology/keac114
- De Stefano L, D'Onofrio B, Manzo A, Montecucco C, Bugatti S. The genetic, environmental, and immunopathological complexity of autoantibody-negative rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12386. doi: 10.3390/ijms222212386
- Li K, Wang M, Zhao L, Liu Y, Zhang X. ACPA-negative rheumatoid arthritis: From immune mechanisms to clinical translation. *EBioMedicine*. 2022;83:104233. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104233
- Дибров ДА. АЦЦП-негативный ревматоидный артрит – клинические и иммунологические особенности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):314-326. [Dibrov DA. ACPA-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
- Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):47-62. doi: 10.1007/s00281-022-00912-0
- Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: Role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2773-2782. doi: 10.1002/art.38097
- Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: A register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):183-189. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206133
- Kirino Y, Remmers EF. Genetic architectures of seropositive and seronegative rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):401-414. doi: 10.1038/nrrheum.2015.41
- Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, Ding B, Rönnelid J, Sedghezadeh M, et al.; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):259-265. doi: 10.1136/ard.2009.126821

34. Regueiro C, Casares-Marfil D, Lundberg K, Knevel R, Acosta-Herrera M, Rodriguez-Rodriguez L, et al. HLA-B*08 identified as the most prominently associated major histocompatibility complex locus for anti-carbamylated protein antibody-positive/anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):963-969. doi: 10.1002/art.41630
35. Saevarsdottir S, Stefansdottir L, Sulem P, Thorleifsson G, Ferkingstad E, Rutsdottir G, et al.; Members of the DBDS Genomic Consortium; Danish RA Genetics Working Group; Swedish Rheumatology Quality Register Biobank Study Group (SRQB). Multiomics analysis of rheumatoid arthritis yields sequence variants that have large effects on risk of the seropositive subset. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(8):1085-1095. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221754
36. Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *medRxiv.* 2021;2021.12.01.21267132. doi: 10.1101/2021.12.01.21267132
37. Wei WH, Viatte S, Merriman TR, Barton A, Worthington J. Genotypic variability based association identifies novel non-additive loci DHCR7 and IRF4 in sero-negative rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2017;7(1):5261. doi: 10.1038/s41598-017-05447-1
38. Yuan S, Li X, Lin A, Larsson SC. Interleukins and rheumatoid arthritis: Bi-directional Mendelian randomization investigation. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;53:151958. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151958
39. Chang C, Xu L, Zhang R, Jin Y, Jiang P, Wei K, et al. MicroRNA-mediated epigenetic regulation of rheumatoid arthritis susceptibility and pathogenesis. *Front Immunol.* 2022;13:838884. doi: 10.3389/fimmu.2022.838884
40. Jasemi S, Erre GL, Cadoni ML, Bo M, Sechi LA. Humoral response to microbial biomarkers in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Med.* 2021;10(21):5153. doi: 10.3390/jcm10215153
41. Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, Crowson CS, Klareskog L, Holmqvist M, et al. Allergic conditions and risk of rheumatoid arthritis: A Swedish case-control study. *RMD Open.* 2022;8(1):e002018. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002018
42. Morotti A, Sollaku I, Franceschini F, Cavazzana I, Fredi M, Sala E, et al. Systematic review and meta-analysis on the association of occupational exposure to free crystalline silica and rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(2):333-345. doi: 10.1007/s12016-021-08846-5
43. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL Jr, Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(1):2-1r4.e1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.03.003
44. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: Results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):820-828. doi: 10.1093/rheumatology/keaa393
45. Brinkmann GH, Norvang V, Norli ES, Grøvle L, Haugen AJ, Lexberg ÅS, et al. Treat to target strategy in early rheumatoid arthritis versus routine care – A comparative clinical practice study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):808-814. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.004
46. Balduzzi S, Scirè CA, Sakellariou G, Benaglio F, Bugatti S, Montecucco C, et al. In early inflammatory polyarthritis more intensive management according to the 2010 ACR/EULAR criteria leads to higher rates of clinical remission: Comparison of two cohorts treated according to different treat-to-target protocols. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):401-405.
47. Elfving P, Kononoff A, Huhtakangas J, Kautiainen H, Savolainen E, Arstila L, et al. Incidence of seropositive rheumatoid arthritis in population-based studies in Northern Savo, Finland, during 1980–2020. *Rheumatol Int.* 2023;43(4):659-666. doi: 10.1007/s00296-022-05268-0
48. Enzer I, Dunn G, Jacobsson L, Bennett PH, Knowler WC, Silman A. An epidemiologic study of trends in prevalence of rheumatoid factor seropositivity in Pima Indians: evidence of a decline due to both secular and birth-cohort influences. *Arthritis Rheum.* 2002;46(7):1729-1734. doi: 10.1002/art.10360
49. 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.* 2020;79(4):440-444. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694
50. Hadwen B, Yu R, Cairns E, Barra L. Presence of autoantibodies in males and females with rheumatoid arthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2022;49(7):663-671. doi: 10.3899/jrheum.211020
51. Matthjssen XME, Huizinga TWJ, van der Helm, van Mil AHM. Increasing incidence of autoantibody-negative RA is replicated and is partly explained by an aging population. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:e69. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217609
52. Takanashi S, Takeuchi T, Kaneko Y. Effects of aging on rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibody positivity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2023;50(3):330-334. doi: 10.3899/jrheum.220526
53. 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
54. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324. doi: 10.1002/art.1780310302
55. 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
56. Van Hoovels L, Studenic P, Sieghart D, Steiner G, Bossuyt X, Rönnelid J. Impact of autoimmune serology test results on RA classification and diagnosis. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100142. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100142
57. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: Results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000406. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000406
58. Norli ES, Brinkmann GH, Kvien TK, Bjørneboe O, Haugen AJ, Nygaard H, et al. Self-limiting arthritis among patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in a very early arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):272-278. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.004
59. Leu Agelii M, Hafström I, Svensson B, Ajeganova S, Forslind K, Andersson M, et al. Misdiagnosis of rheumatoid arthritis in a long-term cohort of early arthritis based on the ACR-1987 classification criteria. *Open Access Rheumatol.* 2022;14:187-194. doi: 10.2147/OARRR.S372724
60. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
61. Krekeler M, Baraliakos X, Tsiami S, Braun J. High prevalence of chondrocalcinosis and frequent comorbidity with calcium pyrophosphate deposition disease in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2022;8(2):e002383. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002383
62. Paalanen K, Rannio K, Rannio T, Asikainen J, Hannonen P, Sokka T. Prevalence of calcium pyrophosphate deposition disease in a cohort of patients diagnosed with seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):99-106.
63. 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

64. 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
65. Vickovic S, Schapiro D, Carlberg K, Lötstedt B, Larsson L, Hildebrandt F, et al. Three-dimensional spatial transcriptomics uncovers cell type localizations in the human rheumatoid arthritis synovium. *Commun Biol*. 2022;5(1):129. doi: 10.1038/s42003-022-03050-3
66. Argyriou A, Wadsworth MH 2nd, Lendvai A, Christensen SM, Hensvold AH, Gerstner C, et al. Single cell sequencing identifies clonally expanded synovial CD4⁺ T_{PH} cells expressing GPR56 in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2022;13(1):4046. doi: 10.1038/s41467-022-31519-6
67. Wu X, Liu Y, Jin S, Wang M, Jiao Y, Yang B, et al. Single-cell sequencing of immune cells from anticitrullinated peptide antibody positive and negative rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2021;12(1):4977. doi: 10.1038/s41467-021-25246-7
68. Floudas A, Canavan M, McGarry T, Mullan R, Nagpal S, Veale DJ, et al. ACPA status correlates with differential immune profile in patients with rheumatoid arthritis. *Cells*. 2021;10(3):647. doi: 10.3390/cells10030647
69. Walker LSK. The link between circulating follicular helper T cells and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(9):567-575. doi: 10.1038/s41577-022-00693-5
70. Pratt AG, Swan DC, Richardson S, Wilson G, Hilken CM, Young DA, et al. A CD4 T cell gene signature for early rheumatoid arthritis implicates interleukin 6-mediated STAT3 signalling, particularly in anti-citrullinated peptide antibody-negative disease. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1374-1381. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200968
71. Anderson AE, Pratt AG, Sedhom MA, Doran JP, Routledge C, Hargreaves B, et al. IL-6-driven STAT signalling in circulating CD4⁺ lymphocytes is a marker for early anticitrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):466-473. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205850
72. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):53-60. doi: 10.1002/art.23148
73. Liang Z, Wang N, Shang L, Wang Y, Feng M, Liu G, et al. Evaluation of the immune feature of ACPA-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3. *Front Immunol*. 2022;13:939265. doi: 10.3389/fimmu.2022.939265
74. Mun S, Lee J, Park M, Shin J, Lim MK, Kang HG. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):31. doi: 10.1186/s13075-020-02405-7
75. Yang ML, Sodr  FMC, Mamula MJ, Overbergh L. Citrullination and PAD enzyme biology in type 1 diabetes – Regulators of inflammation, autoimmunity, and pathology. *Front Immunol*. 2021;12:678953. doi: 10.3389/fimmu.2021.678953
76. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol*. 2022;13:972012. doi: 10.3389/fimmu.2022.972012
77. Truglia S, Mancuso S, Capozzi A, Recalchi S, Riitano G, Longo A, et al. ‘Non-criteria antiphospholipid antibodies’: Bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2022;61(2):826-833. doi: 10.1093/rheumatology/keab414
78. Gómez-Ba uelos E, Fava A, Andrade F. An update on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(2):61-67. doi: 10.1097/BOR.0000000000000922
79. Martín-Nares E, Hernández-Molina G. Novel autoantibodies in Sjögren’s syndrome: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):192-198. doi: 10.1016/j.autrev.2018.09.003
80. V lchez-Oya F, Balastegui Martin H, García-Martínez E, Corominas H. Not all autoantibodies are clinically relevant. Classic and novel autoantibodies in Sjögren’s syndrome: A critical review. *Front Immunol*. 2022;13:1003054. doi: 10.3389/fimmu.2022.1003054
81. Davies EJ, Jones GT, Sengupta R. Autoantibodies in ankylosing spondylitis: A systematic literature review. *Rheumatology*. 2022;61(Suppl 1):keac133.262. doi: 10.1093/rheumatology/keac133.262
82. Xu S, Zhang X, Chen Y, Ma Y, Deng J, Gao X, et al. Anti-CD74 antibodies in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):7-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.12.002
83. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol*. 2020;92(4):e12945. doi: 10.1111/sji.12945
84. Haro I, Sanmart  R, G mara MJ. Implications of post-translational modifications in autoimmunity with emphasis on citrullination, homocitrullination and acetylation for the pathogenesis, diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15803. doi: 10.3390/ijms232415803
85. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessan-ch  JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
86. Rönnelid J, Hansson M, Mathsson-Alm L, Cornillet M, Reed E, Jakobsson PJ, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody multiplexing defines an extended group of ACPA-positive rheumatoid arthritis patients with distinct genetic and environmental determinants. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):203-211. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211782
87. Sieghart D, Platzer A, Studenic P, Alasti F, Grundhuber M, Swinarski S, et al. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnostics in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:876. doi: 10.3389/fimmu.2018.00876
88. Konig MF, Giles JT, Nigrovic PA, Andrade F. Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):2022-2028. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208529
89. Reed E, Hedstr m AK, Hansson M, Mathsson-Alm L, Brynedal B, Saevarsdottir S, et al. Presence of autoantibodies in “seronegative” rheumatoid arthritis associates with classical risk factors and high disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):170. doi: 10.1186/s13075-020-02191-2
90. Sidiras P, Lechanteur J, Imbault V, Sokolova T, Durez P, Gangji V, et al. Human carbamylome description identifies carbamylated α 2-macroglobulin and hemopexin as two novel autoantigens in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2826-2834. doi: 10.1093/rheumatology/keab838
91. Moore RE, Wang T, Duvvuri B, Feser ML, Deane KD, Solomon JJ, et al. Prediction of erosive disease development by antimitochondrial antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(6):890-899. doi: 10.1002/art.42428
92. L nblom E, Leu Agelii M, Sareila O, Cheng L, Xu B, Viljanen J, et al. Autoantibodies to disease-related proteins in joints as novel biomarkers for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jan 31. doi: 10.1002/art.42463
93. Bason C, Barbieri A, Martinelli N, Olivieri B, Argentino G, Bartoloni E, et al. Identification of a novel serological marker in seronegative rheumatoid arthritis using the peptide library approach. *Front Immunol*. 2021;12:753400. doi: 10.3389/fimmu.2021.753400
94. Colasanti T, Sabatinelli D, Mancone C, Giorgi A, Pecani A, Spinelli FR, et al. Homocysteinylation of alpha 1 antitrypsin as an antigenic target of autoantibodies in seronegative rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun*. 2020;113:102470. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102470
95. Poulsen TBG, Damgaard D, Jorgensen MM, Senolt L, Blackburn JM, Nielsen CH, et al. Identification of potential autoantigens in anti-CCP-positive and anti-CCP-negative rheumatoid arthritis using citrulline-specific protein arrays. *Sci Rep*. 2021;11(1):17300. doi: 10.1038/s41598-021-96675-z
96. Richter M, Krishnamurthy H, Posso S, Carlin J, Buckner J. High-throughput testing for modified-protein antibodies in patients

- diagnosed with “seronegative” rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/high-throughput-testing-for-modified-protein-antibodies-in-patients-diagnosed-with-seronegative-rheumatoid-arthritis/> (Accessed: 29 April 2023).
97. Cunningham KY, Hur B, Gupta VK, Arment CA, Wright KA, Mason TG, et al. Patients with ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis show different serological autoantibody repertoires and autoantibody associations with disease activity. *Sci Rep.* 2023;13(1):5360. doi: 10.1038/s41598-023-32428-4
 98. Li K, Mo W, Wu L, Wu X, Luo C, Xiao X, et al. Novel autoantibodies identified in ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):739-747. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218460
 99. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):638-641. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990
 100. Hensvold A, Klareskog L. Towards prevention of autoimmune diseases: The example of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2021;51(8):1921-1933. doi: 10.1002/eji.202048952
 101. Burgers LE, van Steenberg 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
 102. van Boheemen L, Ter Wee MM, Falahee M, Filer A, van Beers-Tas M, Finckh A, et al. The Symptoms in Persons At Risk of Rheumatoid Arthritis (SPARRA) questionnaire: Predicting clinical arthritis development. *Scand J Rheumatol.* 2022 Sep 29;1-8. doi: 10.1080/03009742.2022.2116806
 103. Loza MJ, Nagpal S, Cole S, Laird RM, Alcalá A, Rao NL, et al. Serologic biomarkers of progression toward diagnosis of rheumatoid arthritis in active component military personnel. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(11):1766-1775. doi: 10.1002/art.42260
 104. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
 105. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The Role Of Methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
 106. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
 107. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Ronday HK, Molenaar E, Groenendaal JH, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1472-1477. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
 108. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000752. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000752
 109. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM 3rd, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):162. doi: 10.1186/s13075-022-02851-5
 110. Greenwood M, Shipa M, Yeoh SA, Roussou E, Mukerjee D, Ehrenstein MR. Methotrexate reduces withdrawal rates of TNF inhibitors due to ineffectiveness in rheumatoid arthritis but only in patients who are seropositive. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1516-1517. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217725
 111. Hernández-Breijo B, Brenis CM, Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Novella-Navarro M, Pascual-Salcedo D, et al. Methotrexate reduces the probability of discontinuation of TNF inhibitors in seropositive patients with rheumatoid arthritis. A real-world data analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:692557. doi: 10.3389/fmed.2021.692557
 112. Wientjes MHM, den Broeder AA, Welsing PMJ, Verhoef LM, van den Bemt BJF. Prediction of response to anti-TNF treatment using laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *RMD Open.* 2022;8(2):e002570. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002570
 113. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: A post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):194. doi: 10.1186/s13075-017-1401-2
 114. Hambardzumyan K, Hermanrud C, Marits P, Vivar N, Ernestam S, Wallman JK, et al.; SWEFOT study group. Association of female sex and positive rheumatoid factor with low serum infliximab and anti-drug antibodies, related to treatment failure in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial population. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(5):362-366. doi: 10.1080/03009742.2019.1602670
 115. Shipa MRA, Di Cicco M, Balogh E, Nitu NA, Mainuddin MD, Bhadauria N, et al. Drug-survival profiling of second-line biologic therapy in rheumatoid arthritis: Choice of another TNFi or a biologic of different mode of action? *Mod Rheumatol.* 2022 Aug 3;roac086. doi: 10.1093/mr/roac086
 116. 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):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
 117. Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, Reddy V, Leandro M. Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: An evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(2):591-596. doi: 10.1093/rheumatology/keab248
 118. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):709-714. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207942
 119. Alten R, Mariette X, Flipo RM, Caporali R, Buch MH, Patel Y, et al. Retention of subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: Real-world results from the ASCORE study: an international 2-year observational study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(8):2361-2373. doi: 10.1007/s10067-022-06176-1
 120. Harrold LR, Connolly SE, Wittstock K, Zhuo J, Kelly S, Lehman T, et al. Baseline anti-citrullinated protein antibody status and response to abatacept or non-TNFi biologic/targeted-synthetic DMARDs: US observational study of patients with RA. *Rheumatol Ther.* 2022;9(2):465-480. doi: 10.1007/s40744-021-00401-0
 121. Bird P, Hall S, Nash P, Connell CA, Kwok K, Witcombe D, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open.* 2019;5(1):e000742. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000742
 122. Sugawara M, Fujieda Y, Noguchi A, Tanimura S, Shimizu Y, Nakagawa I, et al. Prediction of the intolerance or non-responder

- to Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A preliminary retrospective study with integrative cluster analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(9):1674-1680. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/czhc93
123. Jung JY, Lee E, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Efficacy and drug retention of tofacitinib in rheumatoid arthritis: From the nationwide Korean College of Rheumatology Biologics registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Aug 31. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/6fcyza
 124. Taylor PC, Alten R, Álvaro Gracia JM, Kaneko Y, Walls C, Quebe A, et al. Achieving pain control in early rheumatoid arthritis with baricitinib monotherapy or in combination with methotrexate versus methotrexate monotherapy. *RMD Open*. 2022;8(1):e001994. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001994
 125. Насонов ЕЛ, Лида АМ. Баричитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуно-воспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
 126. Каратеев АЕ. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на баричитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):420-427. [Karateev AE. Problems of pain and quality of life in rheumatoid arthritis: Focus on baricitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):420-427 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-420-427
 127. Dougados M, Taylor PC, Bingham CO 3rd, Fallon L, Brault Y, Roychoudhury S, et al. The effect of tofacitinib on residual pain in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2022;8(2):e002478. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002478
 128. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):144-152. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
 129. D'Onofrio B, van der Helm-van Mil A, Huizinga WJT, van Mulligen E. Inducibility or predestination? Queries and concepts around drug-free remission in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(2):217-225. doi: 10.1080/1744666X.2023.2157814
 130. Amaya-Amaya J, Calixto OJ, Saade-Lemus S, Calvo-Paramo E, Mantilla RD, Rojas-Villarraga A, et al. Does non-erosive rheumatoid arthritis exist? A cross-sectional analysis and a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):489-498. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.006
 131. Andersson ML, Svensson B, Forslind K. Distribution of erosions in hands and feet at the time for the diagnosis of RA and during 8-year follow-up. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1799-1810. doi: 10.1007/s10067-020-0465-x
 132. Bugatti S, Bogliolo L, Manzo A, De Stefano L, Delvino P, Motta F, et al. Impact of anti-citrullinated protein antibodies on progressive systemic bone mineral density loss in patients with early rheumatoid arthritis after two years of treat-to-target. *Front Immunol*. 2021;12:701922. doi: 10.3389/fimmu.2021.701922
 133. Svensson B, Andersson MLE, Gjertsson I, Hafström I, Ajeganova S, Forslind K. Erosion-free rheumatoid arthritis: clinical and conceptual implications – A BARFOT study. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):88. doi: 10.1186/s41927-022-00317-4
 134. Boeters DM, Burgers LE, Sasso EH, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. ACPA-negative RA consists of subgroups: patients with high likelihood of achieving sustained DMARD-free remission can be identified by serological markers at disease presentation. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):121. doi: 10.1186/s13075-019-1902-2
 135. Verstappen M, Niemantsverdriet E, Matthijssen XME, le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. Early DAS response after DMARD-start increases probability of achieving sustained DMARD-free remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):276. doi: 10.1186/s13075-020-02368-9
 136. Verstappen M, van Steenberg HW, de Jong PHP, van der Helm-van Mil AHM. Unraveling heterogeneity within ACPA-negative rheumatoid arthritis: The subgroup of patients with a strong clinical and serological response to initiation of DMARD treatment favor disease resolution. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):4. doi: 10.1186/s13075-021-02671-z
 137. Cagnotto G, Jacobsson LTH, Rydell E, Eberhard A, Compagno M, Turesson C. Male sex predicts a favorable outcome in early ACPA-negative rheumatoid arthritis: Data from an observational study. *J Rheumatol*. 2022;49(9):990-997. doi: 10.3899/jrheum.211199
 138. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: Data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290
 139. Bugatti S, De Stefano L, Manzo A, Sakellariou G, Xoxi B, Montecucco C. Limiting factors to Boolean remission differ between autoantibody-positive and -negative patients in early rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211011826. doi: 10.1177/1759720X211011826
 140. Ten Klooster PM, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: A non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):257. doi: 10.1186/s13075-019-2042-4
 141. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
 142. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R133. doi: 10.1186/ar2022
 143. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register – the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):219-226. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202481
 144. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):107-112. doi: 10.1002/acr.21749
 145. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body mass index and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2859. doi: 10.1097/MD.0000000000002859
 146. Juan S, Jiabi Z. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-183. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.007
 147. Ogdie A, Liu M, Rebello S, Cronin A, Dube B, McLean R, et al. Characteristics of patients with seropositive or seronegative rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis: Data from the US-based corona rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PsA/SpA) registries. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/characteristics-of-patients-with-seropositive-or-seronegative-rheumatoid-arthritis-psoriatic-arthritis-or-axial-spondyloarthritis-data-from-the-us-based-corona-rheumatoid-arthritis-and-psoriatic-a/> (Accessed: 22 April 2023).
 148. Coskun Benlidayi I. Fibromyalgia interferes with disease activity and biological therapy response in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2020;40(6):849-858. doi: 10.1007/s00296-019-04506-2
 149. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis: The impact of mental health on disease: A narrative review.

- Rheumatol Ther.* 2020;7(3):457-471. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4
150. Bugatti S, De Stefano L, D'Onofrio B, Nicrosini A, Mauric E, di Lernia M, et al. Inflammatory correlates of the patient global assessment of disease activity vary in relation to disease duration and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1206-1213. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222436
 151. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 152. 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
 153. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
 154. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000656. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000656
 155. 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
 156. Nikiphorou E, Sjöwall C, Hannonen P, Rannio T, Sokka T. Long-term outcomes of destructive seronegative (rheumatoid) arthritis – Description of four clinical cases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:246. doi: 10.1186/s12891-016-1067-y
 157. Kelkka T, Savola P, Bhattacharya D, Huuhtanen J, Lönnberg T, Kankainen M, et al. Adult-onset anti-citrullinated peptide antibody-negative destructive rheumatoid arthritis is characterized by a disease-specific CD8+ T lymphocyte signature. *Front Immunol.* 2020;11:578848. doi: 10.3389/fimmu.2020.578848
 158. Moon JS, Younis S, Ramadoss NS, Iyer R, Sheth K, Sharpe O, et al. Cytotoxic CD8+ T cells target citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2023;14(1):319. doi: 10.1038/s41467-022-35264-8
 159. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):731-740. doi: 10.1038/nrrheum.2015.147
 160. 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. [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
 161. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназа при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
 162. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, Bayat S, Cavallaro A, Hueber AJ, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):663-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014
 163. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237-241. doi: 10.1038/nature04516
 164. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med.* 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633
 165. Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):645-665. [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):645-665 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663
 166. Cutolo M, Cimmino MA, Sulli A. Polymyalgia rheumatica vs late-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):93-95. doi: 10.1093/rheumatology/ken294
 167. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: A prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1021-1024. doi: 10.1136/ard.60.11.1021
 168. Floris A, Piga M, Cauli A, Salvarani C, Mathieu A. Polymyalgia rheumatica: An autoinflammatory disorder? *RMD Open.* 2018;4(1):e000694. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000694
 169. Inanir A, Yigit S, Karakus N, Tekin S, Rustemoglu A. Association of MEFV gene mutations with rheumatoid factor levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Investig Med.* 2013;61(3):593-596. doi: 10.2310/JIM.0b013e318280a96e
 170. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, Isik A. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2010;77(1):32-35. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.08.006
 171. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2784-2788. doi: 10.1002/art.22755
 172. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, Castellanos-Moreira R, Inciarte-Mundo J, Aróstegui JI, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status. *Joint Bone Spine.* 2021;88(6):105235. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105235
 173. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Tani-guchi A, et al. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):841-845. doi: 10.1007/s10067-019-04883-w
 174. Zhong L, Song H, Wang W, Li J, Ma M. *MEFV M694V* mutation has a role in susceptibility to ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182967. doi: 10.1371/journal.pone.0182967
 175. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol.* 2017;8:253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253
 176. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183-190. [Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
 177. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280-298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: Focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):280-298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
 178. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-*

- практическая ревматология. 2018;56(1):5-9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: Rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):5-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
179. Dang QM, Watanabe R, Shiomi M, Fukumoto K, Nobashi TW, Okano T, et al. Rheumatic immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors – A 2023 update. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5643. doi: 10.3390/ijms24065643
180. Albayda J, Dein E, Shah AA, Bingham CO 3rd, Cappelli L. Sonographic findings in inflammatory arthritis secondary to immune checkpoint inhibition: A case series. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(5):303-307. doi: 10.1002/acr2.1026
181. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu WJ. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):W992-W1000. doi: 10.2214/AJR.10.6198
182. Feist J, Murray A, Skapenko A, Schulze-Koops H. A Rare side effect of checkpoint inhibitor therapy-nivolumab-induced axial polyarthritis of the facet and costovertebral joints. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1823. doi: 10.1002/art.41036
183. Cappelli LC, Darrah E, Shah AA, Bingham CO. Patients with checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis do not become seropositive for anti-cyclic citrullinated peptide when followed over time. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(1):83-84. doi: 10.1002/acr2.11363
184. Ghosh N, Tionson MD, Stewart C, Chan KK, Jivanelli B, Cappelli L, et al. Checkpoint inhibitor-associated arthritis: A systematic review of case reports and case series. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e317-e322. doi: 10.1097/RHU.0000000000001370
185. Cappelli LC, Bingham CO, Forde PM, Anagnostou V, Brahmner J, Lipson EJ, et al. Anti-RA33 antibodies are present in a subset of patients with immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *RMD Open*. 2022;8(2):e002511. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002511
186. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):522-541. [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-541 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
187. Farisogullari B, Pinto AS, Machado PM. COVID-19-associated arthritis: An emerging new entity? *RMD Open*. 2022;8(2):e002026. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002026
188. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
189. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012
190. Lacagnina MJ, Heijnen CJ, Watkins LR, Grace PM. Autoimmune regulation of chronic pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):e905. doi: 10.1097/PR9.0000000000000905
191. Goebel A, Andersson D, Helyes Z, Clark JD, Dulake D, Svensson C. The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103015. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103015
192. Tsigalou C, Vallianou N, Dalamaga M. Autoantibody production in obesity: Is there evidence for a link between obesity and autoimmunity? *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):245-254. doi: 10.1007/s13679-020-00397-8
193. de Jonge H, Iamele L, Maggi M, Pessino G, Scotti C. Anti-cancer auto-antibodies: Roles, applications and open issues. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):813. doi: 10.3390/cancers13040813
194. Wang Y, Lloyd KA, Melas I, Zhou D, Thyagarajan R, Lindqvist J, et al. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naïve repertoire consistent with defects in B-cell tolerance. *Sci Rep*. 2019;9(1):19995. doi: 10.1038/s41598-019-56279-0
195. Mahendra A, Yang X, Abnoui S, Adolacion JRT, Park D, Soomro S, et al. Beyond autoantibodies: Biologic roles of human autoreactive B cells in rheumatoid arthritis revealed by RNA-sequencing. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):529-541. doi: 10.1002/art.40772
196. Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis – Laboratory and clinical perspectives. *Front Immunol*. 2021;12:685312. doi: 10.3389/fimmu.2021.685312
197. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов

Т.М. Решетняк, Н.М. Кошелева, Е.Л. Насонов

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:

Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
t_reshetnyak@yahoo.com

Contacts:

Tatiana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 27.03.2023

Принята 26.04.2023

Системная красная волчанка (СКВ) — это заболевание женщин репродуктивного возраста. До определенного времени считалось, что пациенткам с СКВ беременность противопоказана. Совершенствование методов лечения заболевания, а также результаты, полученные при изучении безопасности лекарств, позволяют говорить о возможности беременности для большинства пациенток с СКВ. Решающее значение имеет тщательное планирование беременности, когда болезнь хорошо контролируется с помощью лекарств, совместимых с беременностью. Этому способствует и ведение пациенток совместно врачами разных специальностей (ревматологом, нефрологом, эндокринологом, акушером и др.). В статье обсуждается тактика ведения женщин с СКВ на этапе планирования беременности, во время беременности и после родоразрешения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, беременность, послеродовой период, лекарственные препараты
Для цитирования: Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):292–297.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY: BEFORE GESTATION, DURING AND AFTER CHILDBIRTH

Tatiana M. Reshetnyak, Nadezhda M. Kosheleva, Evgeny L. Nasonov

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease of women of reproductive age. Up to a certain time, pregnancy was contraindicated in patients with SLE, improving the management of the disease itself (monitoring), as well as understanding the safety of drugs make pregnancy possible for most patients with SLE. Careful pregnancy planning is crucial when the disease is well controlled with pregnancy-compatible medications. This is also facilitated by the management of patients jointly by doctors of different specialties (rheumatologist, neurologist, endocrinologist, etc.) with obstetricians. The article discusses the achievements of managing women with SLE during pregnancy planning, during pregnancy and after delivery.

Key words: systemic lupus erythematosus, pregnancy, postpartum period, medications

For citation: Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292–297 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-292-297

В настоящее время для большинства молодых женщин, страдающих системной красной волчанкой (СКВ), исход беременности улучшился благодаря совершенствованию методов лечения и тактики ведения больных, что привело к последующему снижению риска обострений заболевания и смертности.

Основные достижения по ведению женщин с системной красной волчанкой и беременностью

Впервые диагностированная СКВ — это стресс не только для пациентов, но и для членов семьи, так как основной контингент — это женщины репродуктивного возраста. Вопросы репродукции должны быть обсуждены клиницистом при постановке диагноза СКВ. Подходы к их решению изложены и схожи в различных международных научных рекомендациях [1–6]. Оценка фертильности, возможности применения методов вспомогательной репродукции, использования контрацепции, лечения менопаузы, а также наблюдение за пациентами для своевременного выявления злокачественных ново-

образований имеет большое значение в курации пациентов с СКВ.

Недавно диагностированное системное аутоиммунное заболевание и его активность являются прогностически неблагоприятными факторами как для матери, так и для ребенка, и поэтому пациенткам следует объяснять необходимость отсрочки беременности во время дебюта заболевания. Активность СКВ, ее обострение при зачатии или в последние 6–12 месяцев до беременности могут увеличить риск повышения активности заболевания у матери во время беременности и в послеродовом периоде, а также отрицательно влиять на вынашивание беременности (в частности при невынашивании беременности), обуславливать задержку роста плода и преждевременные роды. Кроме того, наличие в анамнезе женщины волчаночно-го нефрита или активного заболевания почек при зачатии является значимым предиктором обострения хронической болезни почек во время беременности и неблагоприятного исхода для плода. Иммунологические нарушения при зачатии (низкий уровень в крови компонентов комплемента C3 и C4,

повышение концентрации антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК)) увеличивают риск осложнений у матери, в частности обострений во время беременности, и могут привести к потере беременности [7, 8, 9].

Важным компонентом ведения беременности при СКВ является расширение знаний о безопасном применении противоревматических препаратов во время беременности. В настоящее время имеется достаточно лекарственных препаратов, которые позволяют контролировать заболевание матери без вреда для плода [7, 8, 10], таких как гидроксихлорохин (ГКХ), применяемый по стандартам ведения пациентов с СКВ независимо от степени активности. ГКХ продемонстрировал позитивную роль для исхода беременности. Прекращение приема ГКХ во время беременности может привести к обострению СКВ у матери и, следовательно, к ухудшению состояния как матери, так и плода [11]. С другой стороны, некоторые иммуносупрессивные препараты противопоказаны во время беременности из-за их мутагенного и тератогенного действия. Речь идет о метотрексате (МТ) и циклофосфамиде (ЦФ), которые используются при некоторых клинических проявлениях СКВ и которые следует отменять как минимум за три месяца до зачатия. Микофенолата мофетил (ММФ), часто применяемый у пациентов с СКВ, может быть связан с повышенным риском врожденных аномалий (особенно дисморфологии лица) и должен быть отменен по крайней мере за 6 недель до зачатия. Следует отметить, что другие иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн (АЗА), циклоспорин и такролимус, обычно используются во время беременности при обострении СКВ из-за отсутствия негативного влияния на плод. Остаются вопросы и в отношении использования генно-инженерных биологических препаратов при активной СКВ и беременности. Это касается ритуксимаба (РТМ) и белиумаба (БЛМ) [3, 5].

РТМ – моноклональное антитело против CD20 [5]. При планировании беременности его необходимо отменить по крайней мере за 6 месяцев до зачатия из-за возможного снижения иммунитета плода. Хотя РТМ не рекомендуется для рутинного применения ни в одном из опубликованных руководств, Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) рекомендует использовать его для лечения заболеваний, в случаях, угрожающих жизни или органам во время беременности [6]. Считается, что РТМ совместим с грудным вскармливанием, и его уровень в грудном молоке, по-видимому, очень низкий – вероятно, из-за большого размера его молекул, который препятствует проникновению через ткани молочной железы [12]. Применение БЛМ – полностью человеческого моноклонального IgG1g антитела, направленного против растворимого стимулятора В-лимфоцитов, – не было связано с увеличением частоты аномалий развития плода или неблагоприятных исходов беременности, однако данных литературы недостаточно для четкого определения его безопасности во время беременности. Эксперты рекомендуют прекращение терапии БЛМ при положительном тесте на беременность. Консультации по вопросам терапии до беременности являются обязательными для каждой молодой пациентки с СКВ, которая планирует беременность, для обсуждения с врачом возможности продолжения или отказа от проводимого лечения. Проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) при беременности

у больных СКВ невозможно. Регистр беременностей, возникших на фоне терапии БЛМ (РББ), – глобальное многоцентровое наблюдательное когортное исследование, в котором собраны данные пациенток с СКВ, получавших коммерчески доступный БЛМ за 4 месяца до и/или во время беременности [12, 13]. Всего было выявлено 586 сообщений о беременностях: 209 из них были зарегистрированы в 18 клинических испытаниях (181 больная получала БЛМ в сочетании со стандартной терапией (СТ), 28 – плацебо+СТ); 67 (БЛМ+СТ) были представлены в рамках РББ и 310 (БЛМ+СТ) – в постмаркетинговых или спонтанных отчетах за пределами РББ. 319 случаев беременности с известными исходами, исключая плановое прерывание беременности, были суммированы: 126 из них были выявлены в клинических испытаниях (110 больных получали БЛМ+СТ, 16 – плацебо+СТ); 56 – в РББ; 137 описаны в постмаркетинговых или спонтанных отчетах. Врожденные дефекты в 18 клинических исследованиях были выявлены у 4 (5,6%) из 72 живых детей, родившихся у беременных женщин, получавших БЛМ+СТ, и ни у кого из 9 живых детей, родившихся на фоне применения плацебо. В проспективной когорте РББ дефекты у плода регистрировались в 10 (21,7%) из 46 закончившихся живорождением беременностей у женщин, получавших БЛМ. Ни в одном из 4 случаев у младенцев, родившихся от женщин, получавших БЛМ и включенных в РББ после исхода беременности (ретроспективная когорта), не выявлены врожденные дефекты. В постмаркетинговых/спонтанных отчетах был 1 (1,1%) случай рождения младенца с дефектом из 92 беременностей. Не было никакой последовательной структуры врожденных дефектов во всех наборах данных. Потеря беременности из случаев беременностей с известными исходами (исключая плановое прерывание беременности) произошла у 31,8% (35 из 110) женщин, получавших БЛМ, и у 43,8% (7 из 16) женщин, получавших плацебо в клинических испытаниях; у 4,2% (2 из 48) женщин в проспективной когорте РББ; у 50% (4 из 8) – в ретроспективной когорте РББ; у 31,4% (43 из 137) женщин, описанных в постмаркетинговых или спонтанных сообщениях [6, 13]. Имеются описания серии случаев успешного исхода беременности как для матери, так и для плода на фоне терапии БЛМ [14, 15]. В 2 из этих 4 случаев БЛМ был отменен на ранних сроках, в то время как две другие пациентки получали его до поздних сроков беременности. Все четыре женщины хорошо переносили введение БЛМ. Все новорожденные развивались нормально, и у них не было осложнений в течение 1 года наблюдения.

Особое внимание следует уделять женщинам с СКВ со специфическим профилем антител – пациенткам, положительным по антифосфолипидными антителами (аФЛ), которым необходимо определять и в последующем мониторировать все три классификационных серологических маркера антифосфолипидного синдрома (АФС) [16–18]: IgG-/IgM-антитела к β 2-гликопротеину I (анти- β 2ГПИ); IgG-/IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ); волчаночный антикоагулянт (ВА). Эти антитела являются хорошо известным фактором риска неблагоприятного исхода беременности, в частности при наличии профиля антител высокого риска неблагоприятного исхода беременности, а именно позитивности по ВА, тройной позитивности по аФЛ, одного из IgG-изотипов аФЛ от умеренного до высокого уровня. В отличие от сосудистого, для акушерского АФС низкие уровни аФЛ также относятся к факторам

высокого риска акушерских осложнений [19]. Основными акушерскими осложнениями являются самопроизвольные аборт (на сроке <10 недель беременности), потеря плода (на сроке ≥10 недель беременности), преждевременные роды до 37 недель беременности, преэклампсия, эклампсия или синдром HELLP (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и низкий уровень тромбоцитов; hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets). Низкие дозы аспирина в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) для сохранения беременности были безопасны для пациенток с достоверным акушерским АФС, а также с некритерияльными признаками акушерского АФС; признаков кровотечения ни у кого отмечено не было [20, 21]. Ни у одной женщины, перенесшей спинальную или эпидуральную анестезию, геморрагических осложнений не было; они также не возникали при добавлении к терапии ГКХ. Позитивность по антителам к SS-A/Ro (анти-Ro/SSA; полипептидам 60 кДа и 52 кДа, образующим комплекс с RoPHK) и/или SS-B/La (анти-La/SSB; нуклеоцитоплазматическому комплексу 48 кДа фосфопротеина с RoPHK) несмотря на то, что они не включены в иммунологические классификационные критерии СКВ, также относится к числу предикторов неблагоприятного исхода беременности из-за риска развития неонатальной волчанки, включая врожденную блокаду сердца.

Использование современного подхода к лечению СКВ и ведению беременности при данном заболевании позволяет в значительной степени улучшить исходы гестации и состояние новорожденных. Лечение пациенток с аФЛ, которое модулируется с учетом стратификации риска неблагоприятного исхода, обычно включает низкие дозы аспирина и НМГ по отдельности, а чаще их комбинацию. Материнские анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB могут проникать через плаценту во втором триместре и способны влиять на плод, вызывая изменения различной степени тяжести, начиная от легких кожных проявлений и заканчивая сердечными нарушениями, в частности аномалиями проводимости (врожденная блокада сердца 1-й, 2-й, 3-й степени). Это осложнение встречается реже, чем другие проявления, и возникает примерно у 2% детей, подвергшихся данному воздействию, с частотой рецидивов от 12 до 17%. Частота живорождений при беременностях у больных СКВ, позитивных по анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB, колеблется от 71 до 84%, что подтверждается несколькими реестрами исследований [21–23].

Репродуктивная функция у женщин с системной красной волчанкой

СКВ влияет на плодородность (вероятность зачатия/размножения) и фертильность (репродуктивную способность). Несколько факторов оказывают действие на количество потомства у пациенток с СКВ, включая активное воспалительное заболевание, сопутствующие заболевания (например, почечную недостаточность, волчаночный нефрит и АФС), воздействие гонадотоксических препаратов, возраст женщины, психосоциальные аспекты и потерю предшествующей беременности [24, 25]. Активность СКВ, даже умеренная, может вызвать оофорит и нарушить работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Обострения СКВ были связаны также с гиперпролактинемией, влияющей на процесс овуляции. У пациенток с СКВ могут наблюдаться аменорея и нарушения менструального цикла.

S.G. Pasoto и соавт. [26] сообщили о нарушении менструального цикла у 53% больных СКВ в возрасте до 40 лет, а у пациенток с высокой активностью заболевания чаще отмечались нерегулярные менструации. Концентрация антимюллерова гормона (АМГ) и количество антральных фолликулов (АФК) являются показателями овариального резерва; их снижение может указывать на нарушение фертильности. Когортные исследования выявили статистически значимо более низкий уровень АМГ и АФК у пациенток с СКВ по сравнению со здоровыми контрольными группами соответствующего возраста даже при отсутствии нарушений менструального цикла [26, 27].

Основные проблемы и подходы к ведению беременных женщин с системной красной волчанкой

Во время беременности при СКВ будущих матерей беспокоят две основные проблемы: влияние беременности на их заболевание и влияние самой СКВ на акушерский исход и развитие плода [1, 21, 22]. Фактически, несмотря на улучшение исходов беременности, у пациенток с СКВ по-прежнему наблюдаются худшие акушерские и неонатальные исходы, чем в общей акушерской популяции [23]. По данным обследования 93 820 беременных женщин с СКВ и 78 045 054 женщин без СКВ, которые были госпитализированы в Соединенных Штатах Америки с 1998 по 2015 г., исходы для матери и плода за эти 18 лет улучшились. Внутрибольничная материнская смертность (на 100 000 госпитализаций) снизилась как среди пациенток с СКВ, так и среди пациенток без нее (442 против 13 в 1998–2000 гг. и менее 50 против 10 в 2013–2015 гг.), хотя снижение было больше у женщин с СКВ (разница в тенденциях; $p < 0,002$). Доля пациенток с СКВ во всех госпитализациях, связанных с беременностью, а также с родами, значительно увеличилась: самые последние исследования показали, что частота потери беременности составляла 10–25%. Эти нежелательные исходы беременности описаны при незапланированной беременности, неконтролируемой активности СКВ с активными иммунологическими нарушениями и активным волчаночным нефритом. Кроме того, частота преждевременных родов, определяемых как родоразрешение до 37 недель беременности, у пациенток с СКВ остается повышенной, причем их распространенность колеблется в пределах 25–40%. Преждевременные роды обычно происходят спонтанно, главным образом из-за преждевременного разрыва плодных оболочек, но они могут быть вызваны возникновением дистресса плода или артериальной гипертензией вследствие преэклампсии и эклампсии. Было выявлено несколько факторов риска преждевременных родов, таких как неконтролируемая активность заболевания до и во время беременности, предшествующее поражение почек, применение средневысоких доз преднизолона во время беременности или ранее существовавшая артериальная гипертензия [1, 6, 9, 26]. Стоит отметить, что осложнения из-за артериальной гипертензии, включая гипертензию, вызванную беременностью, преэклампсию/эклампсию и HELLP, являются одними из основных проблем для беременных с СКВ, не только потому что они могут вызвать осложнения беременности, но и потому что они представляют собой фактор риска для матери возникновения последующих сердечно-сосудистых заболеваний в виде хронической гипертензии [27, 28].

Из-за всех этих причин появление детей с низким весом или небольшого роста для гестационного возраста характерно для беременностей с СКВ, и их частота варьирует от 6 до 35%. Особое внимание необходимо уделять детям, рожденным в тяжелых преждевременных родах, в частности детям, родившимся до 28 недель беременности, поскольку они подвергаются наибольшему риску как краткосрочных, так и долгосрочных медицинских осложнений и когнитивных нарушений.

Другой основной проблемой является риск возникновения обострения СКВ во время беременности и в послеродовом периоде. По многим причинам трудно количественно оценить частоту таких осложнений. Во-первых, бывает нелегко отличить физиологические изменения во время беременности от признаков, связанных с обострениями СКВ [29]. Так, некоторые проявления, включая утомляемость, артралгии, кожные изменения, обычно возникают во время нормальной физиологической беременности. С другой стороны, некоторые симптомы преэклампсии, такие как протеинурия, гипертония и тромбоцитопения, могут имитировать обострение волчаночного нефрита. В клинических исследованиях было отмечено, что около 35–70% женщин с СКВ имели обострение заболевания во время беременности (в основном во второй половине) или в течение первого года после родов. Обычно оно протекает в легкой форме и, как правило, сопровождается кожно-слизистыми, скелетно-мышечными и гематологическими проявлениями, но также сообщалось о повышенном риске возможной реактивации более тяжелых проявлений, таких как волчаночный нефрит. Обострения СКВ после родов обычно сопровождаются теми проявлениями, которые отмечались за 6 месяцев до зачатия, и, как правило, более часты в первые несколько недель после родов, хотя могут возникать и в более отдаленный период — до одного года после родов. Оценить их частоту в послеродовом периоде довольно сложно из-за разнородных определений обострения и различий в последующем наблюдении после родов, проводившемся в доступных исследованиях [30–32].

Дебют СКВ во время беременности является редким событием и связан с худшим исходом беременности, чем у пациенток с развившимся ранее заболеванием: в большинстве описанных случаев начало болезни отмечалось в течение первой половины беременности, и наиболее распространенными являются почечные и гематологические проявления [33, 34].

Несмотря на значительное улучшение исходов беременности при СКВ для матери и плода, имеются несколько состояний, которые могут повлиять на состояние матери или новорожденного. В первую очередь это наличие активности СКВ в течение одного года до зачатия; более короткая продолжительность заболевания до зачатия; предшествующий волчаночный нефрит (не обязательно активный во время зачатия); иммунологические нарушения, такие как низкий уровень комплемента, высокий уровень анти-дсДНК и аФЛ; а также прекращение лечения СКВ. Наличие артериальной гипертензии в анамнезе может увеличить частоту материнских и акушерских осложнений. Проблемы лечения осложнений, возникающих у женщин с волчаночным нефритом, даже в стадии ремиссии и без почечной недостаточности, таких как гипертония и преэклампсия, остаются несмотря на прогресс в терапии СКВ [33–36].

У женщин с СКВ сохраняется повышенный риск возможных послеродовых осложнений, таких как инфекции и тромботические явления. Даже у здоровых женщин послеродовой период считается критическим для возникновения тромбоза, а кесарево сечение является одним из самых больших факторов риска тромбоземболических осложнений. Риск тромбоза увеличивается в разы у женщин с аФЛ [34, 36, 37].

Наконец, следует учитывать, что после подтверждения беременности необходимы периодические посещения многопрофильного центра с частотой, соответствующей активности заболевания матери для совместного наблюдения врачами смежных специальностей [1, 4, 6]. Ведение беременных женщин с СКВ должно включать в себя наблюдение ревматологов и акушеров/гинекологов и при необходимости других специалистов (эндокринологов, гематологов, нефрологов и т. д.). Действующий стандарт медицинской помощи при беременности с СКВ включает доплеровское исследование маточных артерий и артерий пуповины, начиная с 20–24-й недели, для оценки плацентарного кровообращения с целью исключения ранних нарушений, которые могут предсказать дистресс плода и преэклампсию. В случае наличия анти-Ro/SSA или анти-La/SSB целесообразно проводить регулярное эхокардиографическое исследование плода с 16-й по 26-ю неделю беременности (в период усиленного трансплацентарного прохождения материнских антител) [6].

Перспективы

Вопросы рождаемости и контрацепции должны быть обсуждены со всеми молодыми пациентками в дебюте заболевания. Беременность — драгоценный и ответственный момент в жизни, и особенно у женщин с СКВ она должна быть планируемой в период ремиссии заболевания. Правильное определение сроков беременности вместе с тщательным мониторингом в течение трех триместров и в послеродовом периоде (для своевременного выявления и лечения возможных акушерских осложнений или обострения СКВ у матери) входит в стандарты ведения женщин с СКВ и беременностью. Концепция мультидисциплинарного ведения пациенток с СКВ в настоящее время является основополагающей в ведении беременности у этих женщин. Консультирование, важная часть эффективной коммуникации между врачом и пациентом, иногда является неудовлетворенной потребностью для молодых пациентов с ревматическими заболеваниями. Между тем, оно необходимо для того, чтобы оценить возможность решения проблем как плода, так и матери, связанных с активностью заболевания, серологическим профилем или возможным поражением органов в качестве противопоказания к беременности [37–41].

Заключение

СКВ — это заболевание женщин репродуктивного возраста. Решающее значение для благоприятного исхода беременности у таких больных имеет тщательное ее планирование, когда болезнь находится под хорошим контролем с помощью лекарств, совместимых с беременностью. Этому способствует и ведение пациенток совместно врачами разных специальностей (ревматологом, нефрологом, эндокринологом акушером и др.).

Все пациентки с СКВ во время беременности должны продолжать лечение ГКХ при отсутствии противопоказаний. Пациенткам с высоким риском развития преэклампсии (старший репродуктивный или младший возраст, первородящие, пациентки с артериальной гипертензией, предшествующими заболеваниями почек, наличием аФЛ) следует начать терапию низкими дозами аспирина (от 50 до 150 мг/сут.) в течение первого триместра.

Сульфасалазин и некоторые иммунодепрессанты (циклоsporин, азатиоприн и такролимус) совместимы с беременностью. Терапия РТМ, БЛМ и другими генно-инженерными биологическими препаратами условно может продолжаться до зачатия.

Таблетированные антикоагулянты при беременности следует отменить и заменить их на НМГ. Глюкокортикоиды могут помочь справиться с обострением СКВ, но следует использовать как можно меньшую дозу для подавления активности и ведения беременности на фоне СКВ. Все вышеупомянутые лекарства совместимы с грудным вскармливанием.

ЦФ, лефлуномид, МТ, ММФ и воклоспорин следует отменять до беременности и избегать их применения у кормящих женщин.

Женщинам, позитивным по анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, требуется скрининг плода на предмет развития врожденной полной блокады сердца. Успешная беременность у пациенток с СКВ возможна при тщательном мониторинге и совместной работе врачей разных специальностей.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-003 (№ 1220404000-7).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.).]
2. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
3. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
4. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
5. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
6. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
7. Götestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
8. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al.; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):406-414. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006
9. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):39-51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381.
10. Lucas A, Eudy AM, Gladman D, Petri M, Urowitz M, Wyatt CM, et al. The association of lupus nephritis with adverse pregnancy outcomes among women with lupus in North America. *Lupus*. 2022;31(11):1401-1407. doi: 10.1177/09612033221123251
11. Petri M, Landy H, Clowse MEB, Gemzoe K, Khamashta M, Kurtinec Z, et al. Belimumab use during pregnancy: A summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(2):217-225. doi: 10.1136/ard-2022-222505
12. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg Å, Østensen M. Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):1047-1048. doi: 10.1093/rheumatology/kex039
13. Juliao P, Wurst K, Pimenta JM, Gemzoe K, Landy H, Moody MA, et al. Belimumab use during pregnancy: Interim results of the belimumab pregnancy registry. *Birth Defects Res*. 2023;115(2):188-204. doi: 10.1002/bdr2.2091
14. Danve A, Perry L, Deodhar A. Use of belimumab throughout pregnancy to treat active systemic lupus erythematosus: A case report. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):195-197. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.006
15. Lai Y, Li B, Huang J, Du J, Yue M, Shen X, et al. Different pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab. *Lupus*. 2023;32(1):149-154. doi: 10.1177/09612033221141805
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
17. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.).]

18. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
19. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid antibody assays in 2021: Looking for a predictive value in addition to a diagnostic one. *Front Immunol*. 2021;12:726820. doi: 10.3389/fimmu.2021.726820
20. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(4):4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020.4.0940
21. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al.; EUROAPS Study Group. Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes: A survey of 1075 cases from EUROAPS registry. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(9):916-922. doi: 10.1097/EJA.0000000000001484
22. Fredi M, Andreoli L, Bacco B, Bertero T, Bortoluzzi A, Breda S, et al. First report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry). *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:11. doi: 10.3389/fcvm.2019.00011
23. Costedoat-Chalumeau N, Morel N. Commentary: First report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry). *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:83. doi: 10.3389/fcvm.2020.00083
24. Власова ГА, Перминова СГ, Кошелева НМ. Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Гинекология*. 2021;23(2):167-172. [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM. Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Gynecology*. 2021;23(2):167-172 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2021.2.20073
25. Dao KH, Bermas BL. Systemic lupus erythematosus management in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022;14:199-211. doi: 10.2147/IJWH.S282604
26. Pasoto SG, Mendonça BB, Bonfá E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: Clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus*. 2002;11(3):175-180. doi: 10.1191/0961203302lu1630a
27. Ma W, Zhan Z, Liang X, Chen J, Huang X, Liao C. Subclinical impairment of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients with normal menstruation not using alkylating therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(12):1023-1027. doi: 10.1089/jwh.2013.4255
28. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojaco A, Motta M, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J197-J208. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.010
29. Mehta B, Luo Y, Xu J, Sammaritano L, Salmon J, Lockshin M, et al. Trends in maternal and fetal outcomes among pregnant women with systemic lupus erythematosus in the United States: A cross-sectional analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):164-171. doi: 10.7326/M19-0120
30. Alsnes IV, Janszky I, Forman MR, Vatten LJ, Økland I. A population-based study of associations between preeclampsia and later cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.026
31. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):196-205. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.004
32. Nalli C, Manfredi L, Fredi M, Crisafulli F, Bertocchi S, Khizroeva J, et al. Managing puerperium in patients with systemic autoimmune diseases: An update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(4):391-399. doi: 10.1080/1744666X.2022.2050216
33. Rodríguez Almaraz E, Sáez-Comet L, Casellas M, Delgado P, Ugarte A, Vela-Casasempere P, et al. Pregnancy control in patients with systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. Part 2: Pregnancy follow-up. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(3):125-131. doi: 10.1016/j.reuma.2019.09.003
34. Delgado P, Robles Á, Martínez López JA, Sáez-Comet L, Rodríguez Almaraz E, Martínez-Sánchez N, et al. Pregnancy control in patients with systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. Part 3: Childbirth. Puerperium. Breastfeeding Contraception. Newborn. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(4):183-186. doi: 10.1016/j.reuma.2019.09.004
35. Zhao C, Zhao J, Huang Y, Wang Z, Wang H, Zhang H, et al. New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):815-822. doi: 10.1007/s10067-013-2180-z
36. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2060-2068. doi: 10.2215/CJN.00240110
37. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632-637. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x
38. Andreoli L, Lazzaroni MG, Carini C, Dall'Ara F, Nalli C, Reggia R, et al. "Disease knowledge index" and perspectives on reproductive issues: A nationwide study on 398 women with autoimmune rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):475-481. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.002
39. Wolgemuth T, Stransky OM, Chodoff A, Kazmerski TM, Clowse MEB, Birru Talabi M. Exploring the preferences of women regarding sexual and reproductive health care in the context of rheumatology: A qualitative study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1194-1200. doi: 10.1002/acr.24249
40. Carandang K, Mruk V, Ardoin SP, Huynh B, Clowse MEB, Berlan ED, et al. Reproductive health needs of adolescent and young adult women with pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):66. doi: 10.1186/s12969-020-00460-7
41. Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):238-246. doi: 10.1097/BOR.0000000000000710

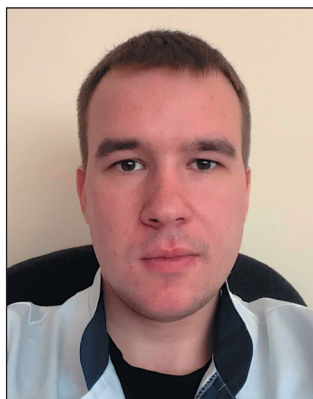
Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

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

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1598-8360>

Кардиоваскулярные проявления системной красной волчанки: значение сердечной недостаточности

Р.А. Каратеев



Р.А. Каратеев – аспирант
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель:
д.м.н. Т.В. Попкова

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 Роман Андреевич,
romkrat@rambler.ru
Contacts:
Roman Karateev,
romkrat@rambler.ru

Поступила 17.01.2023
Принята 26.04.2023

Поражение сердечно-сосудистой системы является характерным проявлением системной красной волчанки (СКВ), определяющим высокий уровень летальности и инвалидизации пациентов. Серьезную клиническую проблему представляет собой развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), частота которой при СКВ в 3–4 раза выше, чем в популяции. Формирование этой патологии – комплексный процесс, возникающий на фоне системного аутоиммунного воспаления и связанный с поражением сердца (перикардит, миокардит, эндокардит, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, аритмии), атеросклерозом, артериальной гипертензией, легочной артериальной гипертензией, тромбозами на фоне нарушения свертывания (особенно при наличии антифосфолипидного синдрома), традиционными факторами риска, а также с негативным действием противоревматической терапии. Наиболее часто ХСН при СКВ протекает в субклинической форме с сохраненной фракцией выброса и выявляется при использовании инструментальных методов более чем у 60% пациентов.

Ведение больных СКВ с ХСН требует ранней диагностики этой патологии, для чего используются различные инструментальные методы (в частности эхокардиография с технологией «speckle tracking») и выявление биомаркеров, таких как NT-proBNP. Лечение ХСН при СКВ основано на максимальном снижении активности заболевания за счет рациональной патогенетической терапии, а также на контроле традиционных факторов риска с помощью антигипертензивных препаратов, статинов, профилактики артериальных и венозных тромбозов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, хроническая сердечная недостаточность, эпидемиология, патогенез, диагностика, speckle tracking эхокардиография, NT-proBNP

Для цитирования: Каратеев Р.А. Кардиоваскулярные проявления системной красной волчанки: значение сердечной недостаточности. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):298–306.

CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: THE SIGNIFICANCE OF HEART FAILURE

Roman A. Karateev

The involvement of the cardiovascular system is a typical manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE), which determines the high level of mortality and disability of patients. A serious clinical problem is the development of heart failure (HF), which frequency in SLE is 3–4 times more than in the population. The development of this pathology is a complex process that occurs under the influence of systemic autoimmune inflammation and associated with heart damage (pericarditis, myocarditis, endocarditis, coronary artery disease, myocardial infarction), disorders of the cardiac conduction system (various arrhythmias), atherosclerosis, arterial hypertension, pulmonary hypertension, thrombosis against connected with bleeding disorders (especially associated with antiphospholipid syndrome), traditional risk factors, as well as the negative effect of anti-rheumatic therapy. Mostly HF in SLE occurs in a subclinical form with a preserved ejection fraction, and is detected using instrumental methods in more than 60% of patients. The management of patients with SLE and HF requires early diagnosis of this pathology, to do this, various diagnostic methods are used (particularly, echocardiography with speckle tracking imaging technique) and the identification of biomarkers such as NT-proBNP. HF therapy in SLE patients is based on the maximal reduction of the activity of the disease due to rational pathogenetic therapy, also the control of traditional risk factors – antihypertensive therapy, the use of statins and the prevention of arterial and venous thrombosis.

Key words: systemic lupus erythematosus, heart failure, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, speckle tracking echocardiography, NT-proBN

For citation: Karateev RA. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: the significance of heart failure. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):298–306 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-298-306

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развивающимся, в связи с этим иммуновоспалительным повреждением тканей и внутренних органов [1]. Одним из наиболее клинически значимых висцеральных проявлений СКВ является патология сердечно-сосудистой системы (ССС). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при СКВ ассоциируются с высоким риском летального исхода и значительным снижением качества жизни. Этот факт представляется очень важным с учетом того, что подавляющее большинство больных СКВ – молодые женщины, у которых в общей популяции риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) низкий [2–4].

Смертность при СКВ по-прежнему остается высокой, причем частота летальных исходов характеризуется бимодальным распределением с «ранним» повышением в результате осложнений болезни и более «поздним» – за счет ССО [5, 6].

Увеличение риска ССО при СКВ подтверждает большое число исследований. Y.H. Lee и соавт. [4] провели метаанализ 15 работ ($n=26101$), в котором показано, что частота летальных исходов при СКВ в 2,6 раза выше, чем в общей популяции, и одной из основных причин гибели было поражение ССС.

Большой интерес представляет популяционное исследование [7], основанное на национальной медицинской базе Medicaid. За период с 2000 по 2010 г. в нее внесены данные о 15 120 больных СКВ. Общая летальность составила 10,6 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 9,7–11,5) на 1000 пациенто/лет. При этом уровень летальности четко зависел от тяжести СКВ (по SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)). Так, у больных с тяжелым течением заболевания риск гибели оказался в 4 раза выше (95% ДИ: 3,34–5,15), чем у пациентов с легким течением СКВ; при этом отмечалась зависимость летальности от наличия сердечно-сосудистой патологии.

В исследовании С.М. Bartels и соавт. [8] у пациентов с СКВ наблюдалось двукратное увеличение частоты летальных исходов в результате инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8].

Кардиоваскулярная патология при системной красной волчанке

Сердечно-сосудистые проявления при СКВ гетерогенны и включают атеросклеротическое поражение коронарных артерий, ИМ, миокардит, перикардит, изменения проводящей системы, пороки клапанов сердца и сердечную недостаточность (СН).

Ведущее место среди этих нарушений занимает атеросклеротическое поражение сосудов, которое приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ. Согласно данным метаанализов, в которых изучалась частота

возникновения кардиоваскулярных катастроф, было показано, что риск развития ИМ при СКВ в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [9–11].

А. Yafasova и соавт. [12] анализировали данные Датского административного регистра, включившего 3411 пациентов с СКВ и 13 644 пациента без этого заболевания в качестве контроля. За 10 лет наблюдения у пациентов с СКВ частота ИМ составила 2,17% (95% ДИ: 1,66–2,80), в контрольной группе – 1,49% (95% ДИ: 1,26–1,75). Похожие результаты получили P. Tomvall и соавт. [13], которые сравнивали частоту ИМ у пациентов с СКВ ($n=4192$) и без СКВ ($n=41892$). При СКВ она была в 2 раза выше: соответственно 9,6 (95% ДИ: 8,9–10,5) и 4,9 (95% ДИ: 4,8–5,1) на 1000 пациенто/лет.

Важно отметить, что ИМ у больных СКВ протекает тяжелее, чем у лиц без этого заболевания. Так, по данным S. Sagheer и соавт. [14], частота повторной госпитализации в течение 30 дней у пациентов с ранее диагностированным острым ИМ в группах пациентов с СКВ и без нее составила соответственно 15,5% и 12,5%. При этом летальность, частота острой почечной недостаточности и сепсиса у больных СКВ были на 40–60% выше.

Основной причиной развития ИМ является ИБС. По результатам метаанализа 9 исследований ($n=3320$), частота этого заболевания при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции [15].

У пациентов с системными воспалительными заболеваниями, прежде всего у больных СКВ, наблюдаются нарушения ритма сердца (синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий (ФП), эктопические сокращения предсердий и др.). R.A. Teixeira и соавт., почти у 85% пациентов зарегистрировали различные нарушения ритма, включая наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию (63,4% и 45,8% соответственно), брадикардию (31,7%), предсердную тахикардию (15,5%) и ФП (2,8%) [16]. По данным регистра клиник СКВ, выявлена высокая распространенность удлинения интервала QT (15,3%) и увеличения дисперсии QT (38,1%), причем эти параметры были независимыми факторами риска развития сложных желудочковых аритмий [17]. Наиболее важными причинами их возникновения являются воспалительные миокарда и фиброз.

В последнее время большое внимание уделяется изучению ХСН при СКВ [8, 18–22]. Несмотря на значительное увеличение риска развития ССЗ, эпидемиологические данные о ХСН при СКВ в литературе пока довольно ограничены.

В метаанализе X. Lu и соавт. [23], включающем 20 исследований ($n=378479$), частота ХСН среди больных СКВ была почти в 3 раза выше, чем в популяции (отношение шансов (ОШ) – 2,89; 95% ДИ: 1,63–5,13). Близкие результаты получены С.Н. Kim и соавт. [18], которые анализировали материалы обследования 95 400 больных СКВ. Среди них относительный риск (ОР) ХСН в сравнении с популяцией составил 4,6 (95% ДИ: 4,3–4,9). При этом развитие ХСН не объясняется полностью традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Несмотря

на то, что абсолютный риск увеличивался с возрастом, самый высокий ОР ХСН наблюдался в самой молодой возрастной группе с 65-кратным и 50-кратным увеличением среди мужчин и женщин в возрасте 20–24 лет соответственно. В исследовании А. Yafasova и соавт. [12] частота развития ХСН у пациентов с СКВ и без СКВ при 10-летнем наблюдении составила соответственно 3,71% и 1,94%, а госпитализация, связанная с ХСН, при СКВ отмечалась в 4 раза чаще, чем при других заболеваниях (ОШ=4,06; 95% ДИ: 3,61–4,57).

При СКВ наблюдаются различные варианты ХСН. Преобладающей формой является ХСН с сохранной фракцией выброса, которая, по данным МРТ, встречается у 61% пациентов. Кроме того, выявляются ХСН с диастолической и систолической дисфункцией, а также смешанные нарушения [24, 25].

Причиной ХСН может быть поражение самого сердца (эндокардит, миокардит, перикардит, ИБС, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма и др.), увеличение нагрузки на сердечную мышцу (артериальная гипертензия, повышение жесткости сосудов, повышение давления в легочной артерии), коморбидная патология (атеросклеротическое поражение сосудов, анемия, метаболические и эндокринные нарушения), а также влияние противоревматической терапии на ССС (рис. 1) [25, 26].

По данным R. du Toit и соавт. [30], клинически выраженный волчаночный миокардит встречается у 5–10% больных, обычно на фоне высокой активности заболевания, в результате формируются дилатационная кардиомиопатия и ХСН.

Клапанная патология сердца при СКВ отмечается у 10–40% пациентов, обычно на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС), выраженной активности и большой длительности заболевания. Наиболее типичен эндокардит Либмана – Сакса (ЭЛС), который характеризуется

неинфекционным тромботическим поражением, преимущественно митрального (реже – аортального) клапана с образованием небольших (до 10 мм) вегетаций из нитей фибрина, нейтрофилов, лимфоцитов и гистиоцитов. ЭЛС обычно становится находкой при инструментальном обследовании, не имеет специфических клинических проявлений, но нередко осложняется эмболиями в сосуды головного мозга [31–33]. Митральная и аортальная недостаточность как следствие ЭЛС рассматривается как дополнительный фактор, способствующий развитию ХСН [25].

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и связанных с ним осложнений (ИБС, ИМ, поражение проводящей системы) приводит к систолической дисфункции миокарда, дилатационной кардиомиопатии и ХСН. Частота этих осложнений, как было указано ранее, при СКВ существенно выше, чем в популяции [15, 23].

Стойкие аритмии, такие как атриовентрикулярная блокада и (наиболее часто) фибрилляция предсердий (ФП), являются важной причиной нарушения внутрисердечной гемодинамики и развития диастолической и систолической дисфункции. Аритмии при СКВ возникают нередко и ассоциируются с высоким содержанием антитела к Ro/SSA и антител к кардиолипину (АКА) [25, 31, 36]. В работе R.A. Teixeira и соавт. [16] при холтеровском мониторинге у 85% из 317 пациентов с СКВ были зарегистрированы различные нарушения ритма: наджелудочковая экстрасистолия (63,4%), желудочковая экстрасистолия (45,8%), брадикардия (31,7%), предсердная тахикардия (15,5%) и ФП (2,8%). Y. Chen и соавт. [17] изучали влияние СКВ на развитие ФП. В рамках этой работы анализировались шесть когортных исследований, включавших 78 134 пациента с СКВ и 347 883 пациента без этого заболевания. Риск развития ФП при СКВ был почти в 2 раза выше, чем в контроле (ОР=1,85; 95% ДИ: 1,23–2,79).

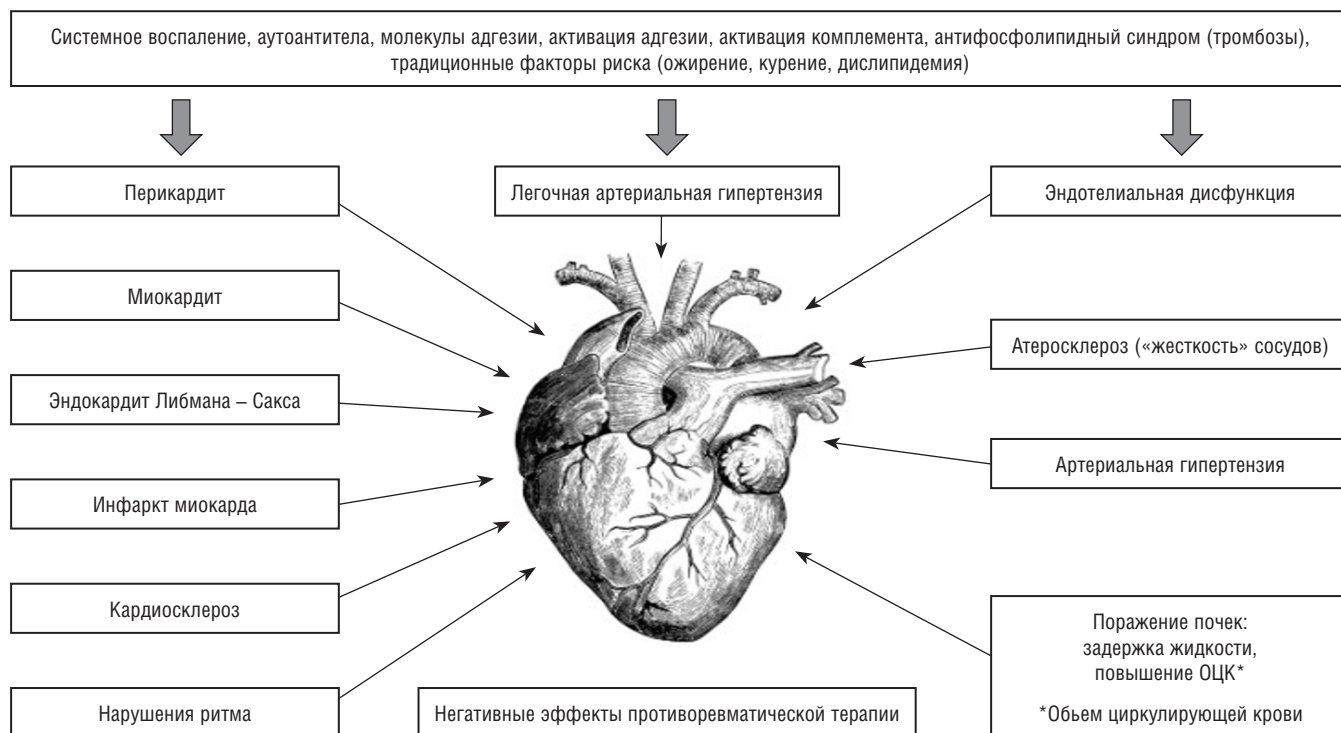


Рис. 1. Патология сердечно-сосудистой системы и развитие хронической сердечной недостаточности при СКВ

Артериальная гипертензия (АГ), связанная с повышением сосудистого тонуса и жесткости сосудов, относится к числу традиционных и принципиально важных факторов, определяющих развитие ХСН. Влияние АГ прежде всего выражается в стойком повышении постнагрузки на миокард левого желудочка (ЛЖ) [25, 31].

Одним из главных факторов, обуславливающих развитие АГ при СКВ, традиционно считается поражение почек, которое выявляется примерно у 50% больных [25]. Однако стойкое повышение артериального давления (АД) может возникать у пациентов с СКВ и без ренальной патологии [41, 42]. Важная роль в патогенезе АГ отводится характерной для СКВ эндотелиальной дисфункции. Ее развитие связано с несколькими механизмами: оксидативным стрессом и перекисным окислением липидов, цитокиновым каскадом (в частности интерферон (ИНФ) α и ИНФ- γ могут вызывать апоптоз и повреждение клеток предшественников эндотелия сосудов), вызванной цитокинами пролиферацией и миграцией миофибробластов в субэндотелиальный слой сосуда, а также воспалительным повреждением, связанным с формированием NET (neutrophil extracellular traps) [34, 35, 43, 44].

Данные о влиянии активности СКВ на развитие ХСН представлены единичными работами. Несмотря на то, что варианты и этиология ХСН при СКВ имеют многофакторный характер, активность болезни играет важную роль в развитии ранних проявлений ХСН, особенно среди молодых пациентов, не имеющих атеросклеротического поражения сосудов. В многонациональной когорте, включающей 1249 больных СКВ, диагностировано 24 случая ХСН. Лишь 5 из них были связаны с атеросклерозом, 12 – с активной СКВ и 7 – с другими причинами [5]. Активность при СКВ может непосредственно способствовать формированию ХСН за счет различных механизмов, включая развитие миокардита, констриктивного перикардита, хронического аутоиммунного воспаления, пороков клапанов сердца, микрососудистой дисфункции, коронарного тромбоза, васкулита [25, 45–48].

Наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска, способных оказывать негативное влияние на ССС, также следует учитывать среди причин развития ХСН при СКВ [25, 26]. В частности, большое значение имеет сахарный диабет, который при СКВ встречается существенно чаще, чем в популяции. Так, по данным больших когортных исследований, опубликованных в последнее время, частота сахарного диабета при СКВ на 22–200% выше, чем у пациентов без этого заболевания [49, 50].

Еще один важный фактор риска ХСН – ожирение; его частота при СКВ достигает 30–40% [51–53]. Метаболические нарушения при СКВ определяют высокую распространенность другого стандартного фактора риска – дислипидемии. По данным серии когортных исследований, частота дислипидемии у пациентов с дебютом СКВ составляет более 30% и увеличивается до 60% при длительности болезни более 3 лет [54, 55].

Влияние противоревматической терапии на развитие хронической сердечной недостаточности

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают сложное и комплексное влияние на развитие кардиоваскулярной патологии при СКВ. С одной стороны, они подавляют ауто-

иммунные и воспалительные механизмы развития ХСН. С другой стороны, ГК негативно влияют на метаболические процессы, способствуя развитию гипергликемии, дислипидемии и атеросклероза [25].

M.F. Ugarte-Gil и соавт. [59] в рамках метаанализа ($n=16224$), в котором оценивалось влияние ГК на органо-патологию при СКВ. Авторы пришли к заключению, что использование этих препаратов статистически значительно повышало риск развития кардиоваскулярной патологии (ОШ=1,12; 95% ДИ: 1,02–1,24; $p=0,019$).

Важные данные были получены M. Pujades-Rodriguez и соавт. [60], которые оценили влияние ГК на развитие ССЗ у больных различными аутоиммунными заболеваниями, в т. ч. у 3951 пациента с СКВ (британский регистр CPRD). Было показано, что использование ГК в дозе менее 5 мг/сут. (эквивалент преднизолона) ассоциировалось с повышением риска ХСН в 1,78 раза, в дозе >25 мг/сут. – в 3,17 раза.

Гидроксихлорохин (ГХ) широко используется для лечения СКВ и традиционно считается средством, снижающим риск ССО [61, 62]. Это подтверждает, в частности, когортное исследование A. Jorge и соавт. [63], которые оценили риск развития ССЗ у 10 268 пациентов с СКВ и РА, получавших ГХ, и у 29 969 пациентов, не получавших этот препарат. Было показано, что прием ГХ статистически значимо (на 14%) снижает общий риск ССО (ОШ=0,86; 95% ДИ: 0,77–0,97). Способность ГХ снижать риск летальных исходов при СКВ, в т. ч. связанных с ССО, продемонстрирована в длительном когортном исследовании LUMINA, а также в 3-летнем когортном исследовании канадских ученых [64, 65].

Влияние иммуносупрессивных препаратов на кардиоваскулярный риск оценивается неоднозначно. Так, в длительных когортных исследованиях LUMINA и RELESSER применение АЗА ассоциировалось с повышением риска сосудистых осложнений [22, 66]. С другой стороны, в более поздней работе С.С. Mok и соавт. [67] было показано, что риск летального исхода у 803 больных СКВ на фоне приема ГХ и АЗА при 10-летнем наблюдении был соответственно на 41% и 54% ниже.

Применение циклофосфамида (ЦФ) остается одним из ведущих методов терапии активной СКВ. Влияние этого препарата на ССС при СКВ изучено недостаточно. В представленном выше когортном исследовании LUMINA статистически значимого повышения частоты ССЗ на фоне использования ЦФ отмечено не было [66]. В недавно опубликованном исследовании M.Y. Choi и соавт. [68] при использовании ЦФ и микофенолата мофетила (ММФ) частота летальных исходов и кардиоваскулярных событий статистически значимо не различалась. На фоне лечения ЦФ она составила соответственно 4,38 и 5,68 на 100 пациенто/лет и была несколько выше, чем при назначении ММФ.

В цитированной выше работе M.Y. Choi и соавт. [68] было показано, что использование ММФ ассоциируется с более низким риском ССО, чем применение ЦФ (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,37–1,39) и АЗА (ОР=0,68; 95% ДИ: 0,47–0,98).

В настоящее время ингибитор CD20 ритуксимаб (РТМ) широко используется для лечения тяжелых форм СКВ. Судя по некоторым данным, он уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции при аутоиммунных заболеваниях, что способствует снижению риска кардио-

васкулярной патологии. Также обсуждается роль блокады CD20 как фактора, способствующего подавлению воспаления, лежащего в основе развития атеросклероза и ССО [69, 70]. В то же время, по данным G. Ozen и соавт. [71], которые оценивали частоту ССЗ у 18 754 больных РА, получавших генно-инженерные препараты (ГИБП) и тофаци-тиниб (регистр FORWARD, наблюдение в течение 20 лет), применение РТМ (его получали 552 пациента) не ассоциировалось со снижением частоты ХСН (ОШ=1,22; 95% ДИ: 0,57–2,63).

Имеются лишь единичные публикации, в которых оценивается влияние РТМ на ССС при СКВ. Так, R. Aguiar и соавт. [72] наблюдали когорту из 115 больных СКВ, получавших РТМ (хотя бы один курс). Всего было зафиксировано 5 эпизодов развития ССО (ИИ и ИМ), 2 из которых закончились летальным исходом.

Хроническая сердечная недостаточность при системной красной волчанке: ранняя диагностика и терапевтический подход

Как было представлено выше, основной причиной развития ХСН при СКВ является прогрессирование патологии ССС, связанное с аутоиммунным воспалением. Поэтому ведущим направлением терапии кардиоваскулярных проявлений СКВ следует считать патогенетическое лечение основного заболевания. Контроль активности СКВ, раннее выявление и эффективная терапия атеросклеротического поражения сосудов, перикардита, миокардита и эндокардита, использование антикоагулянтов и антиагрегантов для предупреждения тромботических осложнений (особенно при наличии АФС) позволяют существенно снизить риск формирования ХСН [25, 73, 74].

До настоящего времени не ясно, насколько эффективна терапия, направленная на традиционные факторы риска ССЗ, при СКВ. Например, M.A. Petri и соавт. [75] провели 2-летнее исследование LAPS, в ходе которого оценивали действие аторвастатина в дозе 40 мг или плацебо у 200 больных СКВ на развитие атеросклероза (кальциноз коронарных артерий, комплекс интима-медиа). В итоге статистически значимых различий по скорости прогрессирования атеросклероза в группах, получавших активную терапию и плацебо, выявлено не было.

Тем не менее, Американская коллегия ревматологов рекомендует считать диагноз СКВ независимым фактором риска атеросклероза и указывает на необходимость жесткого контроля АД (для достижения целевого уровня 130/80 мм рт. ст.), а также применения статинов при гиперлипидемии, особенно на фоне волчаночного нефрита [76, 77].

Контроль ХСН при СКВ должен основываться на комплексном анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных. Электрокардиографию как скрининговый метод следует проводить всем пациентам с СКВ хотя бы 1 раз в год. В более сложных и неясных случаях показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием, сцинтиграфии миокарда, холтеровского мониторирования, катетеризации сердца, а также использование других диагностических методов.

В последние годы большое распространение получил метод speckle-tracking эхокардиографии (STE, speckle-tracking echocardiography), основанный на сканировании и цифровой обработке траектории движения нескольких

сопряженных участков миокарда (акустических маркеров), с последующим комплексным анализом механики сердечной мышцы и ее визуализации с помощью компьютерной 3D-модели [78]. STE является чувствительным методом определения ранней (доклинической) стадии дисфункции левого желудочка, поэтому широко востребована для диагностики ХСН при СКВ. Так, M.N.D. Di Minno и соавт. [79], провели метаанализ 9 исследований, направленных на измерение параметров STE у больных СКВ ($n=457$). Согласно полученным данным, снижение показателей STE в группе с СКВ статистически значимо превосходило контроль: различие по глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ составило $-2,331\%$ (95% ДИ: $-3,083 \div -1,580$), по окружной деформации ЛЖ $-1,841\%$ (95% ДИ: $-3,160 \div -0,521$), по радиальной деформации ЛЖ $-11,03\%$ (95% ДИ: $-13,819 \div -8,241$). В другой работе с применением STE F. Nikdoust и соавт. [80] исследовали ГПД ЛЖ у 33 пациентов с СКВ и 35 добровольцев. Было выявлено значительное снижение ГПД в группе СКВ по сравнению с контролем: соответственно $-20,12\%$ и $-22,42\%$ ($p < 0,001$).

Важно отметить, что STE используется для выявления ранних признаков сердечно-сосудистой патологии. Так, S.I. Farag и соавт. [81] посредством STE оценили раннюю систолическую дисфункцию у 50 пациентов с СКВ и 50 здоровых добровольцев. В группе больных СКВ ГПД была значительно ниже, чем в контроле, и составляла соответственно $-18,95 \pm 2,02\%$ и $-21,4 \pm 2,1\%$. Также была выявлена статистически значимая корреляция между активностью СКВ и ГПД ($p < 0,001$), что доказывает роль аутоиммунного воспаления в развитии ранних проявлений поражения сердца и прогностическое значение STE. Сходные данные получены W. Deng и соавт. [82], которые определяли наличие ранней ХСН при СКВ и взаимосвязь между параметрами STE и активностью заболевания. У пациентов с СКВ фракция выброса ЛЖ была статистически значимо снижена, однако не наблюдалось различий по диастолической функции между группами с разной тяжестью заболевания. J.R. Azpiri-Lopez и соавт. [83] сравнили распространенность субклинической систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с СКВ ($n=46$) и в здоровом контроле ($n=46$). Субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ при СКВ встречалась статистически значимо чаще (в 37,0% и 8,7% случаев), а ГПД ЛЖ была статистически значимо ниже ($-18,90\%$ и $-20,51\%$ соответственно), чем в контроле.

Определение биомаркеров прочно вошло в клиническую практику как удобная простая методика диагностики и мониторинга состояния пациента, особенно на ранних этапах ХСН. Ввиду широкого спектра проявлений и нежелательных исходов ХСН на данный момент определены группы биомаркеров, имеющих наибольшую доказательную базу и обозначены их ключевые возможности: диагностика ХСН, определение риска ее прогрессирования, прогнозирование течения и исходов, а также оптимизация и мониторинг эффективности лечения [84, 85].

Для ранней диагностики ХСН при СКВ используется наиболее известный лабораторный показатель – N-терминальный прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [25, 26]. Согласно проведенному J. Qian и соавт. [86] метаанализу 6 исследований, в которых оценивались показатели 3- и 5-летней выживаемости при СКВ, высокий уровень NT-proBNP является неблагоприятным прогностическим фактором. O. Karadag

и соавт. [87] оценивали уровень NT-проBNP у 59 пациентов с СКВ без кардиальной симптоматики и 33 здоровых лиц. При СКВ уровень NT-проBNP был значительно выше, чем в контрольной группе (медиана составляла соответственно 17,9 [5–211] и 14,7 [5–39,7] пг/мл). Аналогичные результаты были получены и другими авторами [87–90]. Таким образом, превышение нормальных значений NT-проBNP у больных СКВ без клинических признаков ХСН ассоциируется с увеличением иммунологических показателей активности СКВ и обусловлено субклинической дисфункцией миокарда.

Еще один хорошо изученный маркер ХСН — стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (ST2). ST2 является белком семейства рецепторов ИЛ-1. Повышение уровня растворимого ST2 является значимым предиктором развития неблагоприятных клинических событий и ассоциируется с увеличением летальности в течение года у больных с ХСН. Так, D. Gruson и соавт. [91] оценивали уровень сердечных маркеров и их прогностической значимости в отношении смерти от ССЗ. Из 137 пациентов с ХСН, включенных в исследование, 86 умерли (у 46 из них отмечалась декомпенсация ХСН, у 29 — внезапная сердечно-сосудистая смерть, 1 умер от другой причины) и 10 была проведена пересадка сердца. Только концентрация ST2 была статистически значимо связана со смертью от ССЗ ($p < 0,001$). По данным других авторов, у пациентов с ХСН повышенный уровень растворимого ST2 ассоциирован с тяжестью СКВ, а его оценка на ранних этапах течения заболевания малоинформативна [92, 93].

Галектин-3 — биомаркер фиброза и воспаления, представляет собой лектиновый продукт макрофагов, который играет роль в каскаде реакций, ведущих к фиброзу тканей. Экспрессия галектина-3 участвует в различных процессах, связанных с ХСН, включая пролиферацию миофибробластов, фиброгенез, восстановление тканей, воспаление и ремоделирование желудочков [94]. В проспективном когортном исследовании [95] было показано, что галектин-3 является независимым предиктором 26-месячной смертности у пациентов с ХСН, и концентрация галектина-3 > 21 нг/мл ассоциирована с повышенной летальностью. В метаанализе, проведенном E.I. Schindler и соавт. [96], получены достоверные данные о связи повышения уровня экспрессии галектина-3 со смертностью при ХСН. Однако V. Srivatsan и соавт. [97] на основе анализа 27 работ показали, что галектин-3 не позволяет прогнозировать смертность от всех причин и ССЗ, но комбинация натрийуретических пептидов и галектина-3 является более

надежным предиктором смертности, чем любой из биомаркеров по отдельности. Эти результаты позволяют предположить, что галектин-3 может использоваться для долгосрочной стратификации риска амбулаторных пациентов с ХСН, но имеет меньшую прогностическую ценность, чем растворимый ST2.

E. Gruszevska и соавт. [98] сравнивали информативность определения галектина-3 и стандартных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), у пациентов с различными ревматическими заболеваниями: ревматоидным артритом ($n=82$), системным склерозом ($n=49$) и СКВ ($n=18$). Концентрация галектина-3 была значительно повышена в группах пациентов с ревматическими заболеваниями по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Однако не было выявлено статистически значимых различий по уровню галектина-3 в сыворотке крови между разными болезнями. Авторы высказывают предположение, что диагностическая значимость галектина-3, СРБ и СОЭ при ревматических заболеваниях сопоставима.

Заключение

ХСН — интегральный показатель кардиоваскулярной патологии при СКВ. Она связана с поражением сердца и сосудов, возникающим на фоне хронического системного аутоиммунного воспаления, прогрессирующего атеросклероза и аутоиммунной дисфункции эндотелия. В подавляющем большинстве случаев ХСН при СКВ определяется в виде бессимптомной дисфункции левого желудочка. Однако на фоне высокой активности заболевания и поражения ССС ХСН может быстро прогрессировать до клинически выраженных, угрожающих жизни стадий. При СКВ необходимы коррекция традиционных факторов риска, снижение активности аутоиммунного воспаления, использование препаратов, имеющих благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности, ранняя диагностика ХСН с применением STE и оценкой уровня NT-проBNP, а также динамическое наблюдение.

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 не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110–2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
2. Панафилина ТА, Попкова ТВ, Кондратьева ЛВ. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. *Доктор.Ру.* 2022;21(2):72–79. [Panafidina TA, Popkova TV, Kondratieva LV. Frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. *Doktor.Ru.* 2022;21(2):72–79 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79
3. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2023;293(1):48–62. doi: 10.1111/joim.13557
4. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus.* 2016;25(7):727–734. doi:10.1177/0961203315627202
5. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221–225. doi: 10.1016/0002-9343(76)90431-9
6. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R46. doi: 10.1186/ar3759
7. Li D, Yoshida K, Feldman CH, Speyer C, Barbhuiya M, Guan H, et al. Initial disease severity, cardiovascular events and all-cause mortality among patients with systemic lupus erythematosus *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):495–504. doi: 10.1093/rheumatology/kez288

8. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekanti S, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(4):680-687. doi: 10.3899/jrheum.130874
9. Gu MM, Wang XP, Cheng QY, Zhao YL, Zhang TP, Li BZ, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest*. 2019;48(5):505-520. doi: 10.1080/08820139.2019.1567534
10. Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Embleton N, et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(2):e001247. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001247
11. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Hartley L, McMahon M. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2022;9612033221147471. doi: 10.1177/09612033221147471
12. Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, Baslund B, Faurschou M, Docherty KF, et al. Long-term cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(14):1717-1727. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.029
13. Tornvall P, Göransson A, Ekman J, Järnbert-Pettersson H. Myocardial infarction in systemic lupus erythematosus: incidence and coronary angiography findings. *Angiology*. 2021;72(5):459-464. doi: 10.1177/0003319720985337
14. Sagheer S, Deka P, Pathak D, Khan U, Zaidi SH, Akhlaq A, et al. Clinical outcomes of acute myocardial infarction hospitalizations with systemic lupus erythematosus: An analysis of Nationwide readmissions database. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(11):101086. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101086
15. Li H, Tong Q, Guo L, Yu S, Li Y, Cao Q, et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2018;356(5):451-463. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.001
16. Teixeira RA, Borba EF, Bonfá E, Martinelli Filho M. Arrhythmias in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):81-89.
17. Chen Y, Fu L, Pu S, Xue Y. Systemic lupus erythematosus increases risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(10):1097-1106. doi: 10.1111/1756-185X.14403
18. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, Askari AD, Zacharias M, Oliveira GH. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2017;103(3):227-233. doi:10.1136/heartjnl-2016-309561
19. Wright K, Crowson CS, Gabriel SE. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases: A focus on heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(2):339-352. doi: 10.1016/j.hfc.2013.10.003
20. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):338-346. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U
21. Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA (LXVI-II), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):817-822. doi: 10.1093/rheumatology/kep102
22. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A nationwide study in Spain from the RELESSER registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183
23. Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;94:107466. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107466
24. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):295-301. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000151
25. Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart failure in systemic lupus erythematosus. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(3):187-197. doi: 10.1016/j.tcm.2017.08.015
26. Панафидина ТА, Попкова ТВ. Сердечная недостаточность при системной красной волчанке: факторы риска и особенности диагностики. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):380-385. [Panafidina TA, Popkova TV. Heart failure in systemic lupus erythematosus: risk factors and diagnostic features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):380-385 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-380-385
27. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):206-218. doi:10.2174/1573397113666170704102444
28. Burkard T, Trendelenburg M, Daikeler T, Hess C, Bremerich J, Haaf P, et al. The heart in systemic lupus erythematosus - A comprehensive approach by cardiovascular magnetic resonance tomography. *PLoS One*. 2018;13(10):e0202105. doi: 10.1371/journal.pone.0202105
29. Goldar G, Garraud C, Sifuentes AA, Wassif H, Jain V, Klein AL. Autoimmune pericarditis: Multimodality imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2022; 24(11):1633-1645. doi: 10.1007/s11886-022-01785-3
30. du Toit R, Karamchand S, Doubell AF, Reuter H, Herbst PG. Lupus myocarditis: Review of current diagnostic modalities and their application in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):523-534. doi: 10.1093/rheumatology/keac409
31. Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari MV, Khalid N, Patel PD. Cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Cureus*. 2022;14(7):e26671. doi: 10.7759/cureus.26671
32. Vivero F, Gonzalez-Echavarri C, Ruiz-Estevéz B, Maderuelo I, Ruiz-Iratorza G. Prevalence and predictors of valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1134-1140. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.007
33. Moysakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: Prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120(7):636-642. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.01.024
34. Nowak K, Gumkowska-Sroka O, Kotyla P. Adhesion molecules: A way to understand lupus. *Reumatologia*. 2022;60(2):133-141. doi:10.5114/reum.2022.115664
35. Mauro D, Nerviani A. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus: Pathogenesis, assessment and therapeutic opportunities. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):192-198. doi: 10.2174/1574887113666180314091831
36. Gawałko M, Balsam P, Lodziński P, Grabowski M, Krzowski B, Opolski G, et al. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases. *Circ J*. 2020;84(5):685-694. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0705
37. Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic lupus erythematosus and lung involvement: A comprehensive review. *J Clin Med*. 2022;11(22):6714. doi: 10.3390/jcm11226714
38. Lv TT, Wang P, Guan SY, Li HM, Li XM, Wang B, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018;187(3):723-730. doi: 10.1007/s11845-017-1727-4
39. Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwège V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):576-586. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.003
40. Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1):280. doi: 10.1186/s13075-018-1776-8.
41. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, Gladman DD. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? A critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):521-525. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.007
42. Liu JL, Pineau CA, Grenier LP, Vinet E, Kalache F, Lukusa L, et al. Treatment patterns and control of hypertension in systemic

- lupus erythematosus (SLE): A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(11):e048384. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048384
43. Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1384-1396. doi: 10.1002/art.22568
 44. Moschetti L, Piantoni S, Vizzardi E, Sciatti E, Riccardi M, Franceschini F, et al. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: A common trigger for different microvascular diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:849086. doi: 10.3389/fmed.2022.849086
 45. Torres A, Askari AD, Malemud CJ. Cardiovascular disease complications in systemic lupus erythematosus. *Biomark Med*. 2009;3(3):239-252. doi: 10.2217/bmm.09.14
 46. Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2002;113(5):419-423. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01223-8
 47. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: Results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108(19):2317-2322. doi: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC
 48. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1799-1806. doi: 10.1093/eurheartj/ehw018
 49. Lin YJ, Chien CC, Ho CH, Chen HA, Chen CY. Increased risk of type 2 diabetes in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(51):e32520. doi: 10.1097/MD.00000000000032520
 50. Chevet B, Figueroa-Parra G, Yang JX, Hocaoglu M, Osei-Onomah SA, Hulshizer CA, et al. Utilization of preventive services in a systemic lupus erythematosus population-based cohort: A Lupus Midwest Network (LUMEN) study. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):211. doi: 10.1186/s13075-022-02878-8
 51. Gergianaki I, Garantziotis P, Adamichou C, Saridakis I, Spyrou G, Sidropoulos P, et al. High comorbidity burden in patients with sle: Data from the community-based lupus registry of Crete. *J Clin Med*. 2021;10(5):998. doi: 10.3390/jcm10050998
 52. Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. The impact of obesity on SLE disease activity: Findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol*. 2019;38:597-600. doi: 10.1007/s10067-018-4336-3
 53. Borges MC, dos Santos Fde M, Telles RW, Lanna CC, Correia MI. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition*. 2012;28:1098-1103. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.015
 54. Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, Urowitz MB. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):604-610. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.010
 55. Szabó MZ, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. 2017;65(2):543-550. doi: 10.1007/s12026-016-8892-9
 56. Parisi D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L. Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102393. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102393
 57. Jiang F, Li S, Jia C. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: An updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2015; 34(11):1885-1892. doi: 10.1007/s10067-015-3008-9
 58. Zhang WT, Liu Z, Zhu BC, Cui ZY, Huang C, Wang XJ, et al. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:967506. doi: 10.3389/fimmu.2022.967506
 59. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000590. doi: 10.1136/lupus-2021-000590
 60. Pujades-Rodríguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003432. doi: 10.1371/journal.pmed.1003432
 61. Асеева ЕА, Соловьев СК, Никишина НЮ, Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Стандартные и инновационные методы терапии системной красной волчанки. *Фарматека*. 2022;13:23-28. [Aseeva EA, Soloviev SK, Nikishina NU, Nasonov EL, Lila AM. Standard and innovative treatments for systemic lupus erythematosus. *Farmateka*. 2022;13:23-28 (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateka.2020.13.21-28
 62. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 63. Jorge A, Lu N, Choi H, Esdaile JM, Laccaille D, Avina-Zubieta JA. Hydroxychloroquine use and cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;10.1002/acr.24850. doi: 10.1002/acr.24850
 64. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-1172. doi: 10.1136/ard.2006.068676
 65. Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2013;40(6):831-841. doi: 10.3899/jrheum.120572
 66. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A nationwide study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183
 67. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: A propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2018;27(5):722-727. doi: 10.1177/0961203317739129
 68. Choi MY, Li D, Feldman CH, Yoshida K, Guan H, Kim SC, et al. Comparative risks of cardiovascular disease events among SLE patients receiving immunosuppressive medications. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3789-3798. doi: 10.1093/rheumatology/keaa862
 69. Kotani K, Miyamoto M, Ando H. The effect of treatments for rheumatoid arthritis on endothelial dysfunction evaluated by flow-mediated vasodilation in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):10-18. doi: 10.2174/1570161114666161013113457
 70. Zhang X, Sun Y, Wang N, Zhang Y, Xia Y, Liu Y. Immunomodulatory treatment strategies targeting B cells for heart failure. *Front Pharmacol*. 2022; 13:854592. doi: 10.3389/fphar.2022.854592
 71. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(5):648-655. doi: 10.3899/jrheum.200265
 72. Aguiar R, Araújo C, Martins-Coelho G, Isenberg D. Use of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Experience Over 14 Years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):257-262. doi: 10.1002/acr.22921
 73. McMahon M, Seto R, Skaggs BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Immunol Res*. 2021;2(3):157-172. doi: 10.2478/rir-2021-0022
 74. Reiss AB, Jacob B, Ahmed S, Carsons SE, DeLeon J. Understanding accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Toward better treatment and prevention. *Inflammation*. 2021;44(5):1663-1682. doi: 10.1007/s10753-021-01455-6

75. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):760-5. doi: 10.1136/ard.2010.136762
76. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664
77. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R, et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2011;10(7):383-8. doi: 10.1016/j.autrev.2010.12.008
78. Никифоров ВС, Никищенко ЮВ. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017; 13(2):248-255. [Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248-255. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
79. Di Minno MND, Forte F, Tufano A, Buonauro A, Rossi FW, De Paulis A, et al. Speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;73:16-22. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.033
80. Nikdoust F, Bolouri E, Tabatabaei SA, Goudarvand M, Faezi ST. Early diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus via global longitudinal strain (GLS) by speckle tracking echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018;10(4):231-235. doi: 10.15171/jcvtr.2018.40
81. Farag SI, Bastawisy RB, Hamouda MA, Hassib WA, Wahdan HA. Value of speckle tracking echocardiography for early detection of left ventricular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(3):140-145. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_12_20
82. Deng W, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Wang J. Early left ventricular remodeling and subclinical cardiac dysfunction in systemic lupus erythematosus: A three-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(7):1227-1235. doi: 10.1007/s10554-020-01816-6
83. Azpiri-Lopez JR, Galarza-Delgado DA, Garza-Cisneros AN. Subclinical systolic dysfunction by speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(9):1127-1131. doi: 10.1177/09612033221106581
84. Кожевникова МВ, Беленков ЮН. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16. [Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in heart failure: Current and future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
85. Медведева ЕА, Суркова ЕА, Лимарева ЛВ, Щукин ЮВ. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):86-91. [Medvedeva EA., Surkova EA, Limareva LV, Shchukin YuV. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):86-91 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
86. Qian J, Wang Y, Huang C, Yang X, Zhao J, Wang Q, et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):250-257. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.012
87. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, Atalar E, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: What is the clinical significance? *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1701-1704. doi: 10.1007/s10067-007-0575-4
88. Chung CP, Solus JF, Oeser A, Avalos I, Kurnik D, Raggi P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: Relationship with inflammation, augmentation index, and coronary calcification. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1314-1319.
89. Goldenberg D, Miller E, Perna M, Sattar N, Welsh P, Roman MJ, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cardiac disease, but not with vascular disease, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):316-317. doi: 10.1002/art.33374
90. Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ, Новикова ДС, Александрова ЕН, Корсакова ЮО, и др. Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):376-381. [Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, Novikova DS, Aleksandrova EN, Korsakova YuO, et al. Clinical significance of N-terminal fragment of natriuretic peptide in patients with systemic lupus erythematosus who do not receive pathogenetic therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):376-381 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-376-381
91. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):250-252. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101
92. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2174-2179. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.041
93. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):268-277. doi: 10.1093/eurjhf/hfs006
94. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069
95. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiol*. 2016;64(6):595-602.
96. Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM, Scott MG. Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults. *clin Chem*. 2016;62(2):360-366. doi: 10.1373/clinchem.2015.246553
97. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: Where do we stand? *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(9):1096-1110. doi: 10.1177/2047487314552797
98. Gruszewska E, Cylwik B, Gińdzieńska-Sieškiewicz E, Kowal-Bielecka O, Mroczko B, Chrostek L. Diagnostic power of galectin-3 in rheumatic diseases. *J Clin Med*. 2020;9(10):3312. doi: 10.3390/jcm9103312

Каратеев Р.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-2281>

Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб)

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42
³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2
⁴ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» 664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118
⁵ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70
⁶ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, Россия; 236016, Российская Федерация, Калининград, ул. Клиническая улица, 74к1 236041, Российская Федерация, Калининград, ул. Александра Невского, 14
⁷ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» 194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 1, лит. А

А.А. Баранов¹, И.Б. Виноградова², О.Н. Аношенкова³, О.В. Антипова^{4,8}, Е.А. Богданова⁵, Ю.Ю. Грабовецкая⁶, Е.П. Иливанова⁷, А.Н. Калягин^{4,8}, И.Н. Кушнир⁹, Н.А. Лапкина¹, М.В. Мокроусова¹⁰, О.Б. Несмеянова⁵, Н.М. Никитина¹¹, П.А. Шестерня¹², Н.В. Юдина¹³, E. Feist¹⁴, Е.Л. Насонов^{15,16}

Актуальность. Перевод на другое лекарственное средство внутри класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) оставляет большой резерв для длительного ведения пациентов. В клинической практике, особенно в условиях пандемии COVID-19, замена одного ГИБП на другой происходила и по неспецифическим показаниям. При этом до настоящего времени сведений о переключении с ингибитора рецептора интерлейкина (ИЛ) 6 (и ИЛ-6Р) на прямой ингибитор ИЛ-6 не имеется.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность терапии пациентов с ревматоидным артритом (РА) после переключения с ингибиторов рецептора интерлейкина 6 (и ИЛ-6Р) тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба (САР) на олокизумаб (ОКЗ) по причинам, не связанным с потерей их эффективности или нежелательными явлениями (НЯ).

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включались больные из 15 центров Российской Федерации с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Все пациенты в начале 2022 г. были переведены по неспецифическим показаниям с терапии и ИЛ-6Р на лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели. В процессе наблюдения за больными оценивалась динамика показателей воспалительной активности, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 см, индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка). Участвующие центры сообщали о НЯ в соответствии с историей болезни пациентов.

Результаты. В течение 5 визитов (2 до переключения и 2 после) были проанализированы эффективность и безопасность терапии РА у 110 пациентов, переключенных на подкожные инъекции ОКЗ. Большинство (79,1%) пациентов составляли женщины, 70% были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Медиана продолжительности РА составляла 11,0 [6,0; 16,0] лет, а длительности лечения ингибитором ИЛ-6Р — 44 [27; 62] мес. Медиана интервала переключения (промежуток между последним применением и ИЛ-6Р и первым введением ОКЗ) для всей группы составляла 35 [31; 68] дней. За этот период медиана DAS28-СОЭ увеличилась с 2,4 [1,9; 3,0] до 2,6 [2,1; 3,5], DAS28-СРБ — с 2,8 [2,0; 3,3] до 2,9 [2,2; 4,0]. При этом у пациентов, получавших комбинированную и монотерапию, отмечалась аналогичная динамика этих параметров. После переключения показатели активности РА улучшались по сравнению с визитом переключения, а некоторые из них, например, DAS28-СРБ, к 8-й неделе терапии статистически значимо улучшались даже по сравнению с периодом стабильного лечения и ИЛ-6Р ($p < 0,05$). Медиана данного индекса уменьшилась до 2,4 [2,0; 3,1] для общей группы и до 2,4 [2,1; 2,7] — для группы монотерапии.

У 7 (6,4%) пациентов были зарегистрированы НЯ, у одного из них (0,9%) обострение герпетической инфекции было расценено как серьезное НЯ. Чаше всего встречались артралгии ($n=2$) и транзиторная лейкопения легкой степени ($n=2$). Летальных исходов не было.

Заключение. При переключении ОКЗ эффективно поддерживал ремиссию/низкую активность РА как в сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, так и в режиме монотерапии, не вызывая дополнительных проблем с безопасностью.

Оптимальный результат отмечен при переключении в сроки, близкие к рекомендованной инструкцией и ИЛ-6Р промежуткам между введениями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы ИЛ-6, олокизумаб, активность заболевания, исходы

Для цитирования: Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН, Антипова ОВ, Богданова ЕА, Грабовецкая ЮЮ, Иливанова ЕП, Калягин АН, Кушнир ИН, Лапкина НА, Мокроусова МВ, Несмеянова ОБ, Никитина НМ, Шестерня ПА, Юдина НВ, Feist E, Насонов ЕЛ. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):307–319.

⁸ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

⁹ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» 650066, Российская Федерация, Кемерово, Октябрьский просп., 22

¹⁰ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 3» 150007, Российская Федерация, Ярославль, ул. Маяковского, 61

¹¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

¹²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

¹³ГБУЗ РТ «Республиканская больница № 1» 667003, Российская Федерация, Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163

¹⁴Отделение ревматологии Клиники Гелиос Фогельсанг-Гоммерн, партнер по сотрудничеству Магдебургского университета имени Отто фон Герике 39245, Германия, Гоммерн, Софи-в.-Беттихер-Штрассе, 1

¹⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹⁶ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE: SWITCHING FROM INTERLEUKIN 6 RECEPTOR INHIBITORS TO INTERLEUKIN 6 INHIBITOR (OLOKIZUMAB)

Andrey A. Baranov¹, Irina B. Vinogradova², Olga N. Anoshenkova³, Olga V. Antipova^{4,8}, Ekaterina A. Bogdanova⁵, Yulia Y. Grabovetskaya⁶, Elena P. Ilivanova⁷, Alexey N. Kalyagin^{4,8}, Irina N. Kushnir⁹, Natalia A. Lapkina¹, Marina V. Mokrousova¹⁰, Olga B. Nesmeyanova⁵, Natalia M. Nikitina¹¹, Pavel A. Shesternya¹², Natalia V. Yudina¹³, Eugen Feist¹⁴, Evgeny L. Nasonov^{15,16}

Aim. Switching to another biologic with the same mode of action provides greater opportunity for long-term management of patients with rheumatoid arthritis (RA). In clinical practice, especially in the context of the COVID-19 pandemic, such switching occurred for non-medical reasons as well. However, there is no information about switching from interleukin 6 (IL-6) receptor (R) inhibitor to direct IL-6 inhibitor.

Objective — to assess the efficacy and safety of therapy in RA patients, after switching from IL-6R inhibitors (tocilizumab (TOC), sarilumab (SAR)) to olokizumab (OKZ) for reasons not related to the loss of their efficacy or adverse events.

Material and methods. In this retrospective cohort study efficacy parameters and routine biochemical data were analyzed using descriptive statistics — mean values with standard deviation for continuous parameters and absolute and relative frequency for binary variables. Adverse events (AE) were reported according to patient's files. The statistical significance and changes of the analyzed variables by visits were determined using paired t-test. Fisher's exact test or chi-square test was used to compare the proportion of patients with improvement/no change and of patients with worsening. All tests were 2-sided, and $p < 0.050$ was considered statistically significant. As this was an observational study, the statistical criteria have not been pre-specified.

Results. We analyzed results obtained during 5 visits (2 visits before switching, switching visit and 2 visits after switching) in 110 RA patients who switched to OKZ 64 mg every 4 weeks subcutaneously (SC). Most patients (79.1%) were women, and 70% of patients were both positive by rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide. Mean RA duration was 11 [6; 16] years, previous treatment duration was 44 [27; 62] months and mean interval before switching to OKZ was 35 [31; 68] days. This relatively long interval led to an increase in DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 with determination of erythrocyte sedimentation rate) from 2.4 [1.9; 3.0] to 2.6 [2.1; 3.5] and DAS28-CRP (DAS28 with determination of C-reactive protein level) from 2.8 [2.0; 3.3] to 2.9 [2.2; 4.0] (the trends were similar in patients who received combined therapy and monotherapy).

After switching, all of RA symptoms and indexes have been improved compared with the switching visit (some of them were significantly better even compared with stable therapy period e. g. DAS28-CRP was 2.4 [2.0; 3.1] in the overall group and 2.4 [2.1; 2.7] in the monotherapy group).

AEs were registered in only 7 (6.4%) patients, of which 1 (0.9%) case (an exacerbation of herpes infection) was considered as serious. The most frequent AEs were arthralgia and mild transient leukopenia (2 patients each). There were no deaths.

Conclusion. OKZ effectively maintained remission/low activity of RA after switching in both regimens: as add-on to disease modifying anti-rheumatic drugs and as monotherapy, and did not cause any additional safety concerns. The optimal results were reported when intervals before switching to OKZ were closer to those indicated in the instructions for IL-6R inhibitors.

Key words: rheumatoid arthritis, IL-6 inhibitor, olokizumab, disease activity, outcomes

For citation: Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, Antipova OV, Bogdanova EA, Grabovetskaya YY, Ilivanova EP, Kalyagin AN, Kushnir IN, Lapkina NA, Mokrousova MV, Nesmeyanova OB, Nikitina NM, Shesternya PA, Yudina NV, Feist E, Nasonov EL. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Switching from interleukin 6 receptor inhibitors to interleukin 6 inhibitor (olokizumab). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):307–319 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-307-319

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром связанных с ним коморбидных заболеваний [1]. Ключевую роль в развитии и прогрессировании болезни играет увеличение синтеза провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона (ИНФ) γ , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-17 [2–4]. Современная тактика ведения больных РА, представленная в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России [5], других национальных и международных рекомендациях [6, 7] заключается в тщательном контроле за воспалением. Ее основной целью является достижение ремиссии или низкой активности

заболевания (стратегия «*treat-to-target*») [7]. На первом этапе как можно раньше назначаются синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), прежде всего метотрексат (МТ), в эффективной дозе [8]. При их неэффективности или непереносимости рекомендуются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические БПВП (тсБПВП) совместно с традиционными БПВП или в режиме монотерапии.

Несмотря на разнообразие вариантов лечения и применяемых ГИБП, около трети пациентов с РА не достигают основной цели лечения — ремиссии или низкой активности [7]. Как правило, это связано с развитием первичной или вторичной неэффективности либо с непереносимостью

И.М. Сеченова»
Минздрава России
(Сеченовский
Университет)
119991, Российская
Федерация, Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Yaroslavl State Medical
University
150000, Russian
Federation, Yaroslavl,
Revolutsionnaya str., 5

²Ulyanovsk State
University
432017, Russian
Federation, Ulyanovsk,
Lva Tolstogo str., 42

³Siberian State Medical
University
634050, Russian
Federation, Tomsk,
Moskovskii tract, 2

⁴Irkutsk Municipal Clinical
Hospital No 1
664046, Russian
Federation, Irkutsk,
Baikalskaya str., 118

⁵Chelyabinsk Regional
Clinical Hospital
454048, Russian
Federation, Chelyabinsk,
Vorovskogo str., 70

⁶ Kaliningrad Regional
Clinical Hospital
236016, Russian
Federation, Clinichaskaya
street, 74, к1

⁷Leningrad Regional
Clinical Hospital
194291, Russian
Federation, Saint
Petersburg,
Lunacharskogo avenue,
45, korpus. 1A

⁸Irkutsk State Medical
University
664003, Russian
Federation, Irkutsk,
Krasnogo Vosstaniya str., 1

⁹Kuzbass Regional Clinical
Hospital named after
S.V. Belyaev
650066, Russian
Federation, Kemerovo,
Oktyabrskii avenue, 22

¹⁰Yaroslavl Clinical
Hospital No. 3
150007, Russian
Federation, Yaroslavl,
Mayakovskogo str., 61

¹¹Saratov State Medical
University named after
V.I. Razumovsky

лекарственных средств [9, 10]. В этом случае алгоритм предусматривает замену препарата. Его можно выбрать внутри фармакологической группы или назначить лекарство из другой группы с иным механизмом действия.

Благодаря расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза РА для лечения заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов, позволяющих решать эти задачи [11]. За последние годы состав группы ингибиторов ИЛ-6 (иИЛ-6) существенно расширился [12].

В связи с этим значительный интерес представляет первый российский иИЛ-6 препарат олоклизумаб (ОКЗ) – гуманизованное моноклональное антитело (IgG4κ), специфически нейтрализующее ИЛ-6 [13]. Он применяется вместе с МТ для лечения РА у пациентов, не достигших ремиссии или низкой активности при использовании БПВП или ингибиторов ФНО-α (иФНО-α) [14, 15]. ОКЗ относится к классу иИЛ-6, но по механизму действия отличается от тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба (САР), которые блокируют рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6Р). ОКЗ непосредственно связывается с 3-м сайтом молекулы ИЛ-6, препятствуя окончательной сборке сигнального комплекса [16, 17].

Свою эффективность и безопасность у пациентов с РА ОКЗ показал в рамках международной программы фазы III CREDO [14, 15, 18]. Так, он оказался эффективным у 60% больных РА, имевших недостаточный ответ на терапию иФНО-α [15]. Эффективность комбинированной терапии ОКЗ и МТ в сравнении с плацебо подтверждена и метаанализом [19]. Данные другого метаанализа, свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность ОКЗ сопоставима с таковыми на фоне терапии иИЛ-6Р [20].

Полагают, что перевод на другое лекарственное средство внутри класса ГИБП оставляет большой резерв для длительного ведения пациентов. Так, в последней редакции рекомендаций EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) при неэффективности терапии одним иФНО-α или иИЛ-6Р пациенты могут получить препарат с другим механизмом действия – второй иФНО-α или иИЛ-6Р [21].

При этом имеются лишь отдельные публикации о результатах переключения с одного препарата на другой внутри группы иИЛ-6Р [22, 23], а информация о переключении с иИЛ-6Р на прямой иИЛ-6 отсутствует.

Кроме того, в реальной клинической практике перевод с одного ГИБП на другой происходит и по немедицинским показаниям, не связанным со снижением эффективности или нежелательными явлениями (НЯ) от предыдущего препарата. Они могут включать возраст пациентов РА, их индивидуальные

особенности, когнитивный статус, образ жизни, род занятий, частоту и способ введения лекарства. Экономическая эффективность и недостаточная доступность ГИБП в связи с повышенной нагрузкой на систему здравоохранения при возникновении чрезвычайных обстоятельств (пандемия) также рассматриваются в качестве возможных причин административных переключений [24, 25]. Они особенно часто проводились в период пандемии COVID-19 в рамках иИЛ-6Р [26].

В связи с этим большое значение в ведении больных РА, достигших при использовании исходного препарата ремиссии/низкой активности, приобретает ее сохранение при назначении другого ГИБП, а также безопасность проводимой терапии. Недостаточно изучены и оптимальные сроки такого переключения после применения иИЛ-6Р.

Целью настоящего ретроспективного исследования явилась оценка динамики клинико-лабораторных показателей активности заболевания и переносимости терапии у пациентов с ревматоидным артритом, переключенных на ОКЗ с терапии иИЛ-6Р (ТЦЗ, САР) по немедицинским показаниям, не связанным с потерей их эффективности или НЯ.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включались больные с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям ACR/EULAR 2010 г. (табл. 1) [27].

Все больные в начале 2022 г. были переведены по немедицинским показаниям с терапии иИЛ-6Р на лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели. Пациенты, которым ранее проводилась комбинированная терапия, продолжили лечение БПВП в прежнем объеме. Больным, получавшим только иИЛ-6Р, ОКЗ назначался также в режиме монотерапии.

В процессе наблюдения за больными оценивалась динамика показателей воспалительной активности, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 см, индексы Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ) и DAS28 с определением уровня С-реактивного белка (СРБ). Выполнялось рутинное лабораторное обследование с определением общеклинических (количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ) и биохимических показателей (уровень СРБ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, холестерина). Участвующие центры сообщали о НЯ в соответствии с историей болезни пациентов.

Были получены данные по 5 визитам: «визит 1» – за 1 месяц до последнего введения

410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112
¹²Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1
¹³Tuva Republican Hospital No. 1 667003, Russian Federation, Kyzyl, Oyuna Kursedi str., 163
¹⁴Department of Rheumatology, Helios Clinic Volgesang-Gommern, cooperation partner of the Otto-von-Guericke University Magdeburg 39245, Germany, Gommern, Sophie-v.-Boetticher-Straße, 1
¹⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
¹⁶I.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: Баранов Андрей Анатольевич, bara_aa@mail.ru
Contacts: Andrey Baranov, bara_aa@mail.ru

Поступила 04.04.2023
 Принята 26.04.2023

и ИЛ-6Р; «визит 2» — на момент последнего введения и ИЛ-6Р; «визит 3» — на момент переключения на ОКЗ (первая инъекция препарата); «визит 4» — через 4 недели после начала лечения ОКЗ (для проведения второй инъекции); «визит 5» — через 8 недель после начала лечения ОКЗ (для проведения третьей инъекции).

Ответ на терапию определялся по следующему алгоритму: при отсутствии динамики или при уменьшении индексов активности РА на визитах 3 и 4 по сравнению с визитом 2 состояние больного расценивалось либо как стабильное (без изменений), либо как улучшение, а при увеличении индексов активности — как ухудшение.

Полученные данные анализировались в зависимости от и ИЛ-6Р (ТОЦ или САР), который пациенты получали до переключения на ОКЗ с учетом способов его введения (внутривенное (в/в) или подкожное (п/к)), а также режимов терапии (комбинированная или монотерапия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей, среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \delta$); бинарные переменные — как абсолютная и относительная частота.

Точный критерий Фишера или критерий χ^2 использовали для сравнения доли пациентов с улучшением/без изменений и ухудшением. Логистическая регрессия с поправкой на потенциальные ковариаты, такие как пол, возраст, продолжительность заболевания, продолжительность введения и ИЛ-6Р, использовалась при анализе чувствительности для сравнения доли пациентов с улучшением/без изменений и ухудшением и для сравнения

доли пациентов с разной степенью активности заболевания, по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, статистические критерии не были предварительно определены, и, следовательно, представленные данные не могут рассматриваться как окончательные, а должны быть подтверждены будущими наблюдениями.

Результаты

В исследование включено 110 больных из 11 центров Российской Федерации. Большинство (79,1%) пациентов были женщины среднего возраста (медиана возраста — 48,0 [32,30; 60,50] лет), с длительным течением заболевания (медиана длительности РА — 11,0 [6,00; 16,00] лет), серопозитивные (70%) по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с умеренной, низкой активностью заболевания или ремиссией.

Все пациенты получали один из и ИЛ-6Р, в том числе 32 (29,1%) — в режиме монотерапии. 104 (94,5%) больных получали ТЦЗ, который в 77 (74,0%) случаях назначался в/в в дозе 8 мг/кг 1 раз в месяц, а в 27 (26,0%) — п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Оставшиеся 6 (5,5%) пациентов получали САР по 200 мг п/к 1 раз в 2 недели. Длительность терапии и ИЛ-6Р варьировала от 27,0 до 62,0 месяцев и в среднем составила 44,0 месяца (более 3 лет). При назначении и ИЛ-6Р в виде комбинированной терапии БПВП использовались в общепринятых дозировках. Медиана дозы МТ составляла 15,0 [15,0; 20,0] мг/нед., лефлуномида — 20,0 [20,0; 20,0] мг/сут., сульфасалазина — 2,0 [2,0; 2,0] г/сут., гидроксихлорохина — 200,0 [200,0; 300,0] мг/сут. Глюкокортикоиды (ГК) получали 23 (20,9%) пациента, медиана дозы — 5,00 [4,00; 6,50] мг/сут. в пересчете на преднизолон (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА

Показатели	Вся группа	Комбинированная терапия	Монотерапия
<i>n</i>	110	78	32
Пол, <i>n</i> (%)			
женский	87 (79,1)	65 (83,3)	22 (68,7)
мужской	23 (20,9)	13 (16,7)	10 (31,3)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	48,0 [32,3; 60,5]	48,5 [37,0; 61,3]	46,5 [32,5; 61,3]
Длительность заболевания (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 16,0]	11,5 [6,0; 16,0]	10,0 [5,3; 19,3]
РФ-позитивные, <i>n</i> (%)	77 (70,0)	51 (65,4)	26 (81,3)
АЦЦП-позитивные, <i>n</i> (%)	77 (70,0)	50 (64,1)	27 (84,3)
DAS28-СОЭ (визит 2), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,9; 3,0]	2,4 [1,2; 3,2]	2,3 [2,0; 2,6]
DAS28-СРБ (визит 2), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,8 [2,1; 3,3]	2,8 [2,0; 3,3]	2,9 [2,2; 3,3]

Показатели	Вся группа	Комбинированная терапия	Монотерапия
Каким по счету ГИБП был олокизумаб, <i>n</i> (%)			
вторым	70 (63,6)	52 (66,7)	18 (56,3)
третьим	29 (26,4)	17 (21,8)	12 (37,5)
четвертым	9 (8,2)	8 (10,2)	1 (3,1)
пятым	2 (1,8)	1 (1,3)	1 (3,1)
Терапия, <i>n</i> (%)			
метотрексат*	59 (53,6)	59 (75,6)	–
лефлуномид	13 (11,8)	13 (16,7)	–
сульфасалазин	4 (3,6)	4 (5,1)	–
гидрохлорохин	3 (2,7)	3 (3,8)	–
глюкокортикоиды	23 (20,9)	19 (24,4)	4 (12,5)
Длительность терапии иИЛ-6Р (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	44,0 [27,0;62,0]	36,0 [24,0;61,3]	53,0 [37,8; 65,8]
тоцилизумаб в/в, <i>n</i> (%)	77 (70)	63 (80,8)	14 (43,8)
тоцилизумаб п/к, <i>n</i> (%)	27 (24,5)	11 (14,1)	16 (50,0)
сарилумаб, <i>n</i> (%)	6 (5,5)	4 (5,1)	2 (6,2)
Период между последним введением иИЛ-6Р и назначением олокизумаба (дни), Ме [25-й; 75-й перцентили]			
вся группа	35,0 [30,8; 68,3]	46,5 [31,0; 79,5]	31,0 [30,0; 50,0]
при переводе с тоцилизумаба	35,0 [31,0; 70,5]	42,0 [31,0; 78,0]	31,0 [30,0; 54,8]
с в/в тоцилизумаба	57,0 [31,0; 84,5]	50,0 [31,0; 86,3]	55,0 [29,0; 71,0]
с п/к тоцилизумаба	31,0 [30,0; 32,0]	31,0 [30,0; 32,0]	31,0 [30,0; 31,0]
при переводе с сарилумаба	36,0 [28,0; 45,3]	35,0 [28,0; 51,8]	36,0 [–; –]**

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; иИЛ-6Р – ингибитор рецептора интерлейкина 6, в/в – внутривенно; п/к – подкожно; * – один пациент получал комбинацию базисных препаратов метотрексат + гидроксихлорохин; ** – два пациента получали монотерапию сарилумабом

У большинства (63,6%) пациентов с РА ОКЗ назначен вторым по счету ГИБП, у 26,4% он был третьим, у 8,2% – четвертым препаратом, и 2 (1,8%) пациента получали ОКЗ в качестве 5-го ГИБП: в одном случае после адалимумаба, голимумаба, абатацепта и ТОЦ в режиме монотерапии, во втором – после голимумаба, адалимумаба, ритуксимаба и ТОЦ в комбинации с МТ (табл. 1).

В общей группе интервал переключения (ИП) – промежуток между последним применением иИЛ-6Р и первым введением ОКЗ – варьировал от 12 до 171 дня, его медиана составляет 35,0 [30,8; 68,3] дней. При этом у пациентов, ранее получавших монотерапию иИЛ-6Р, ИП был статистически значимо меньше, чем у тех, кому проводилась комбинированная терапия: 31,0 [30,0; 50,0] и 46,5 [31,0; 79,5] дня соответственно ($p < 0,01$).

При еженедельном п/к применении ТЦЗ медиана ИП составляла 31,0 [30,0; 32,0] день, при ежемесячном в/в введении – 57,0 [31,0; 84,5] дней ($p < 0,0001$), при использовании САР (п/к) – 36,0 [28,0; 45,3] дней.

К моменту первого введения ОКЗ (визит 3) наблюдалось увеличение индексов активности заболевания по сравнению с визитами 1 и 2 (рис. 1а). Так, если медиана ЧБС на фоне стабильной терапии иИЛ-6Р (визит 2) составляла 2,0 [0,0; 3,0], а ЧПС – 1,0 [0,0; 2,0], то на визите переключения она статистически значимо увеличилась до 3,0 [2,0; 4,5] и 1,0 [0,0; 3,0] соответственно ($p < 0,05$). Через 4 недели после первой инъекции ОКЗ (визит 4) отмечено ее статистически значимое снижение до 2,0 [1,0; 3,0] и 1,0 [0,0; 2,0] соответственно ($p < 0,05$). В дальнейшем значения ЧПС на визите 5 статистически значимо не отличались от таковых на фоне стабильной терапии иИЛ-6Р (визиты 1 и 2; $p > 0,05$).

Аналогичная динамика отмечалась и по выраженности боли (рис. 1а). После переключения на ОКЗ (визиты 4 и 5) медианы показателей (рис. 1а) возвращались к значениям, наблюдавшимся на фоне стабильной терапии.

К моменту первого введения ОКЗ DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ по сравнению с периодом стабильной терапии иИЛ-6Р (визит 2) статистически значимо увеличивались ($p < 0,05$; рис. 1а); их медианы составили 2,6 [2,1; 3,5] и 2,9 [2,3; 3,8] соответственно. Терапия ОКЗ сопровождалась возвращением обоих показателей к исходному уровню (на визите 5 медиана DAS28-СОЭ – 2,3 [1,9; 3,1], DAS28-СРБ – 2,4 [2,0; 3,1]). Динамика активности РА более отчетливо прослеживалась по индексу DAS28-СРБ.

За время ИП к визиту 3 (рис. 2а, рис. 3а) количество пациентов с ремиссией/низкой активностью по DAS28-СОЭ уменьшилось с 76,8% до 67,7%, по DAS28-СРБ – с 65,7% до 62,5%, и 9 пациентов перешли в группу с высокой активностью. Их число по DAS28-СОЭ возросло с 0% до 9,4%, по DAS28-СРБ – с 1,0% до 9,6% (в обоих случаях $p < 0,05$).

На фоне терапии ОКЗ наблюдалась обратная динамика: количество пациентов с ремиссией/низкой активностью вернулось к исходному, число больных с умеренной или высокой активностью заболевания уменьшалось (но к концу 8-й недели 3 пациента все еще оставались в группе высокой активности). Активность РА по индексу DAS28-СРБ изменялась аналогично. В целом после 2 месяцев терапии ОКЗ (визит 5) распределение больных по степени активности было сопоставимо с таковым на момент стабильной терапии иИЛ-6Р (визит 2) при оценке по DAS28-СОЭ и статистически значимо лучше при оценке по DAS28-СРБ (рис. 2а, рис. 3а).

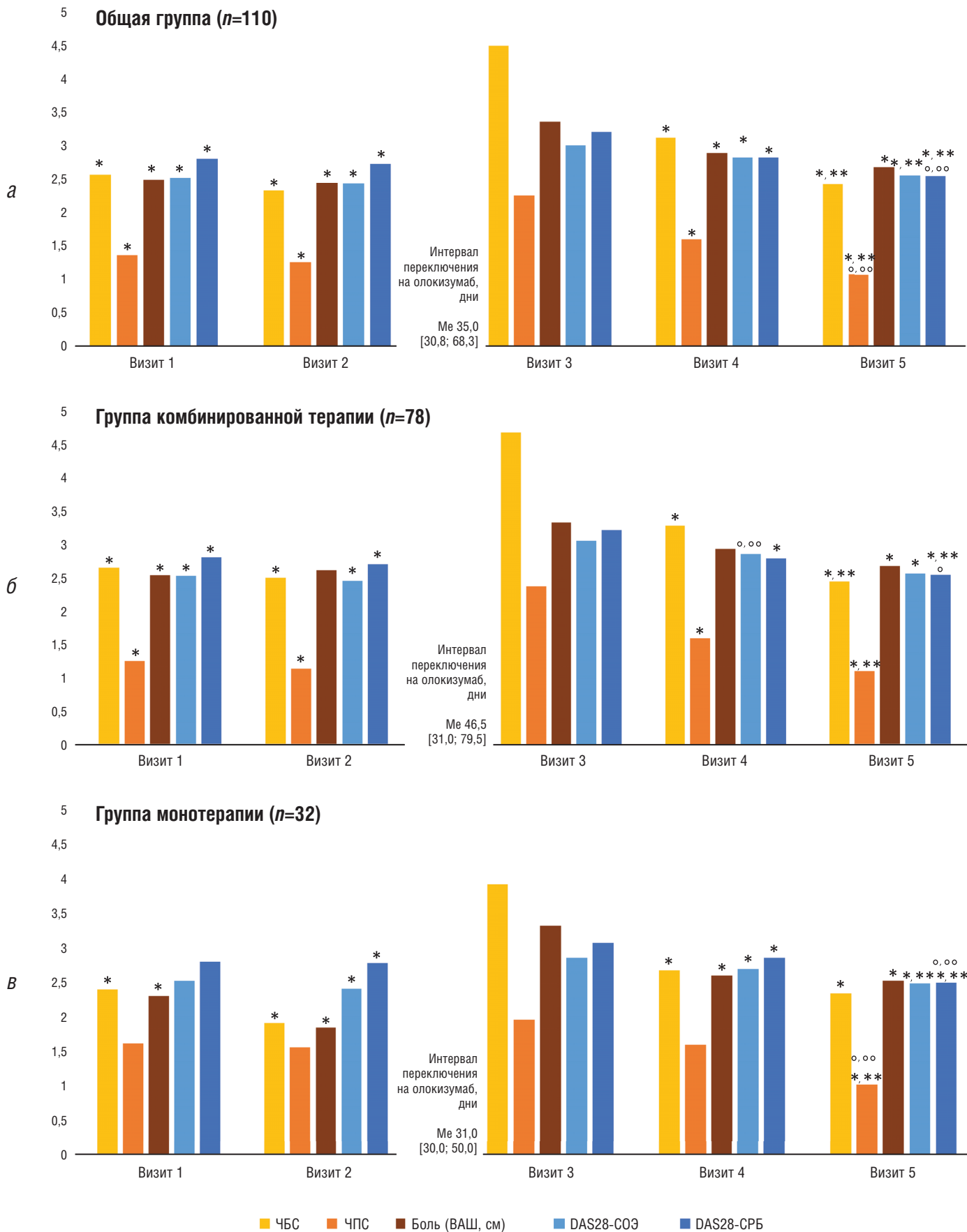


Рис. 1. Динамика показателей активности на фоне терапии иЛП-6Р и ОКЗ (средние значения): * – $p < 0,05$ по сравнению с визитом переключения (визит 3); ** – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 4; ° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1; °° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2

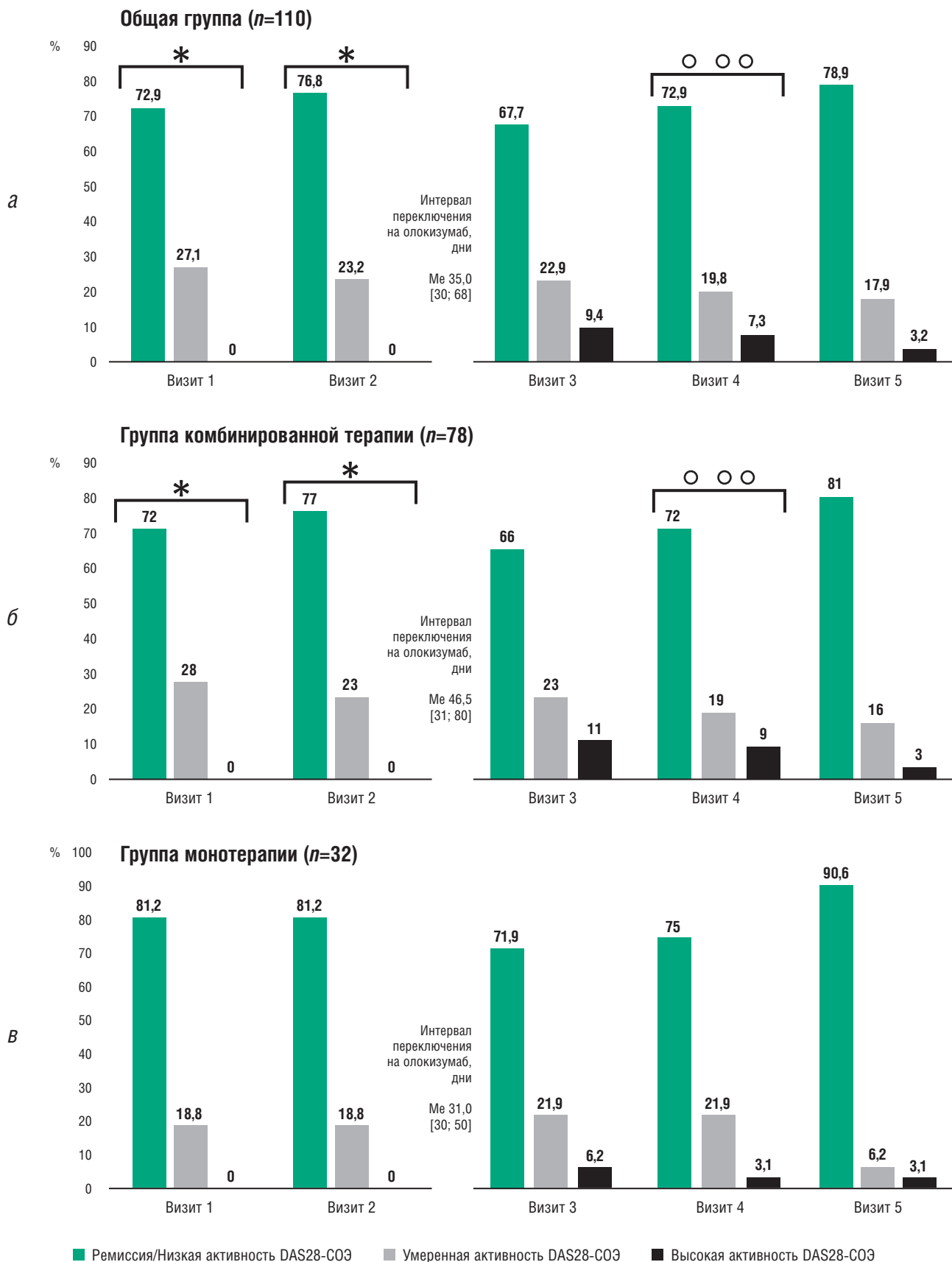


Рис. 2. Доля пациентов с разной степенью активности ревматоидного артрита по DAS28-CO3 на фоне терапии иИЛ-6P и ОКЗ: в общей группе оцениваются данные 96 больных, в группе комбинированной терапии – 64 больных, в группе монотерапии – 32 больных; * – $p < 0,05$ по сравнению с визитом переключения (визит 3); ** – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 4; ° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1; °° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2

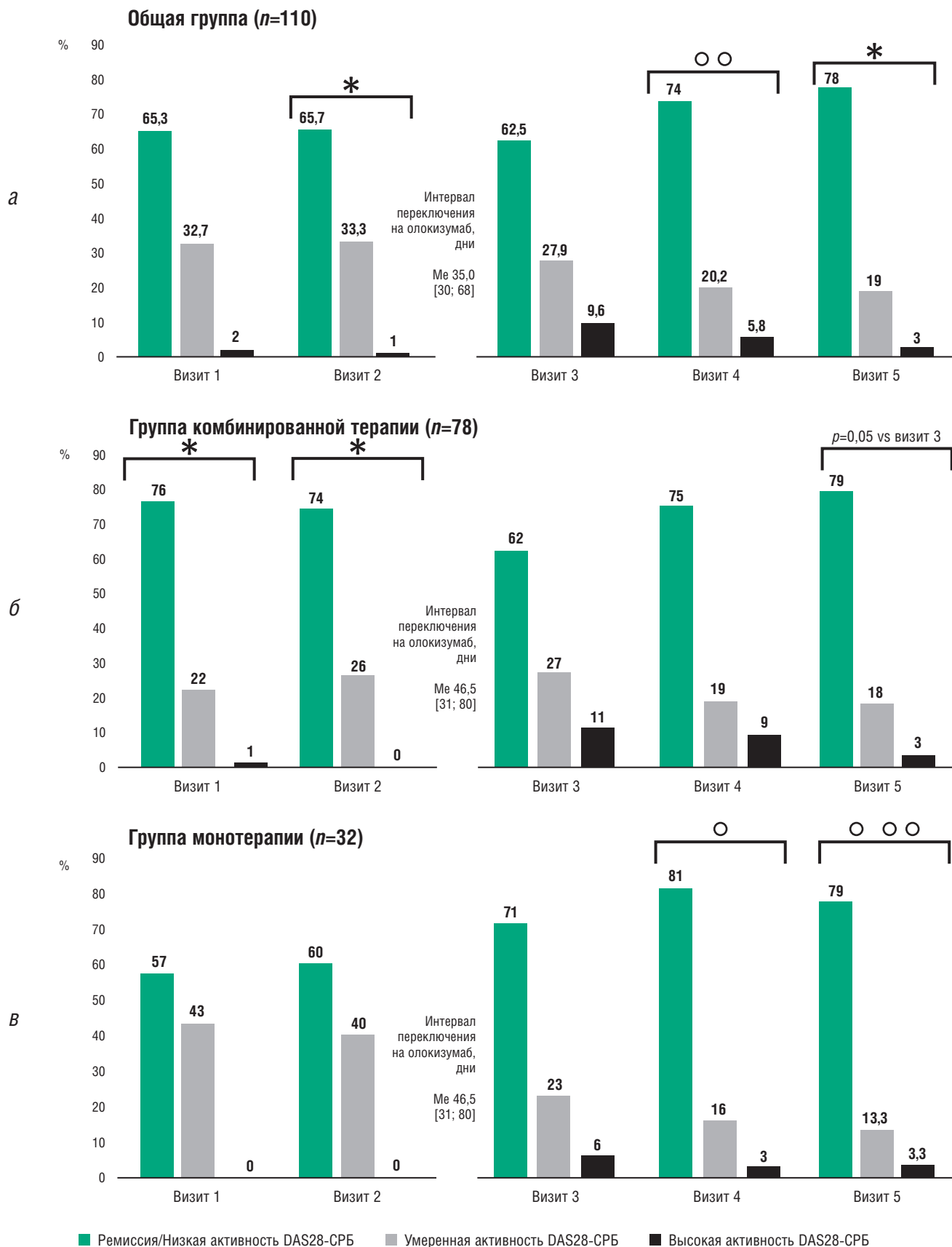


Рис. 3. Доля пациентов с разной степенью активности ревматоидного артрита по DAS28-CPБ на фоне терапии иИЛ-6P и ОКЗ: в общей группе оцениваются данные 104 больных, в группе комбинированной терапии – 74 больных, в группе монотерапии – 31 больного; * – $p < 0,05$ по сравнению с визитом переключения (визит 3); ** – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 4; ° – $p < 0,05$ по сравнению визитом 1; °° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии иИЛ-6Р и ОКЗ в общей группе больных ревматоидным артритом

К моменту переключения на ОКЗ (визит 3) значения СОЭ у пациентов с РА, статистически значимо превышали таковые на фоне терапии иИЛ-6Р (визит 1 и визит 2) — их медианы составляли соответственно 14,0 [7,3; 20,0], 11,0 [5,0; 16,0] и 9,0 [5,0; 16,0] мм/ч ($p < 0,05$). После начала применения ОКЗ уже в течение первых 4 недель данный показатель статистически значимо снизился, а в последующем достиг значений, зарегистрированных на фоне стабильного лечения иИЛ-6Р.

Концентрация СРБ на момент переключения на ОКЗ несколько возросла, но статистически значимо не отличалась от таковой на фоне терапии иИЛ-6Р; ее медиана составила 3,5 [2,0; 6,0] и 3,90 [1,0; 6,0] мг/л соответственно ($p > 0,05$). В последующем уровень СРБ снижался и к концу 8-й недели терапии достиг минимальных значений по сравнению не только с началом применения ОКЗ, но и с периодом стабильной терапии ТОЦ или САР.

Число эритроцитов и уровень гемоглобина снижались после отмены иИР-6Р, а затем восстанавливались после назначения ОКЗ. Причем к концу 8-й недели применения ОКЗ содержание гемоглобина превышало таковое на фоне предшествующей терапии иИЛ-6Р.

Динамика других лабораторных показателей не претерпевала существенных изменений на фоне проводимой терапии, хотя наблюдалось небольшое снижение числа лейкоцитов, а также средних значений АСТ и АЛТ к окончанию исследования.

Эффективность и безопасность переключения с иИЛ-6Р на ОКЗ в составе комбинированной терапии и в режиме монотерапии

Как отмечалось выше, у 78 (70,9%) больных РА проводилась комбинированная терапия иИЛ6Р и БПВП, а 32 (29,1%) получали иИЛ-6Р в режиме монотерапии. Обе группы были сопоставимы по основным параметрам, однако в группе монотерапии доля мужчин и позитивных по РФ пациентов оказалась выше, а ИП — в полтора раза короче. Более детально общая характеристика обеих подгрупп представлена в таблице 1.

При обоих режимах терапии индексы активности РА демонстрировали динамику, сходную с таковой в общей группе: повышение активности к моменту назначения ОКЗ и снижение на фоне дальнейшей терапии (рис. 1б, в). К моменту введения ОКЗ медиана ЧБС, ЧПС, выраженности боли по ВАШ составляла при комбинированной терапии 3,0 [1,0; 5,8], 1,0 [0,0; 3,0] и 2,0 [2,0; 4,5] см соответственно, а при монотерапии — 2,0 [2,0; 4,0], 2,0 [0,5; 3,0] и 3,5 [2,0; 4,0] см соответственно. Индексы DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ также увеличились: для группы комбинированной терапии — до 2,6 [2,1; 3,7] и 3,0 [2,2; 4,0] соответственно, для группы монотерапии — до 2,6 [2,2; 3,4] и 2,9 [2,7; 3,3] соответственно. После начала терапии ОКЗ наблюдалось снижение активности РА по DAS28 (рис. 1б, в). Динамика показателей активности демонстрирует несколько лучший эффект в группе монотерапии по сравнению с группой комбинированного лечения: например, ЧПС и DAS28-СРБ при использовании ОКЗ были

статистически значимо ниже по сравнению с визитами на фоне стабильной терапии иИЛ-6Р ($p < 0,05$; рис. 1б, в).

Доля пациентов с разной степенью активности заболевания по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ в группах комбинированной терапии и монотерапии изменялась так же, как и в общей группе (рис. 2б, в; рис. 3б, в) при этом уменьшение активности после переключения более отчетливо прослеживалось по DAS28-СРБ (рис. 3б, в).

При последнем введении иИЛ-6Р (визит 2) 26 (81,2%) пациентов имели ремиссию или низкую активность, 6 (18,8%) — умеренную активность, ни в одном случае не отмечалось высокой активности по DAS28-СОЭ. К моменту назначения ОКЗ у 23 (71,9%) пациентов сохранялась ремиссия/низкая активность, у 7 (21,9%) отмечалась умеренная и у 2 (6,2%) — высокая активность РА. После двух месяцев терапии ОКЗ ремиссии/низкой активности достигли 29 (90,6%) пациентов, у 2 (6,2%) отмечалась умеренная и у 1 (3,1%) — высокая активность (рис. 2в). Подобная динамика наблюдалась и при оценке активности заболевания по DAS28-СРБ. Так, на момент назначения ОКЗ ремиссия/низкая активность, умеренная или высокая активность наблюдались в 22 (71%), 6 (23%) и 2 (6%) случаях соответственно, после второго месяца терапии — в 25 (83,3%), 4 (13,3%) и 1 (3,1%) случае соответственно ($p > 0,05$ по сравнению с показателями на фоне лечения иИЛ-6Р; рис. 2в); при этом отсутствовали данные по 2 пациентам.

Не отмечено статистически значимых различий по частоте ремиссии/низкой, умеренной или высокой активности между двумя режимами терапии (рис. 2в).

Динамика лабораторных показателей на фоне моно- и комбинированной терапии иИЛ-6Р и ОКЗ у больных ревматоидным артритом

Для обоих режимов терапии РА, как и для общей группы пациентов, наблюдались сходные закономерности в динамике лабораторных показателей. Так, на момент переключения на ОКЗ отмечалось увеличение СОЭ, уровня СРБ и снижение числа эритроцитов и концентрации гемоглобина. На фоне применения ОКЗ СОЭ и содержание СРБ снижались, число эритроцитов и концентрация гемоглобина — повышались. Причем эти различия были более выраженными при монотерапии ОКЗ.

Влияние длительности интервала переключения с иИЛ-6Р на динамику активности ревматоидного артрита

Выше приведены данные о различиях в сроках получения ОКЗ больными РА, находящимися на комбинированной или монотерапии иИЛ-6Р; при этом лучший контроль в режиме монотерапии мог быть обусловлен более коротким ИП. Мы дополнительно проанализировали пациентов с ухудшением по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ и тех, чей статус существенно не менялся или улучшался. В группу со «стабильной» активностью РА ($n = 77$) вошли пациенты с более коротким ИП. При использовании для оценки активности DAS28-СОЭ медиана ИП в этой группе составила 32,0 [30; 57] дня, при использовании DAS28-СРБ — 32,0 [30; 57] дня; в группе с ухудшением — 75,0 [54,8; 95,8] и 85,0 [50; 111] дней соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$); статистическая значимость различий сохранялась

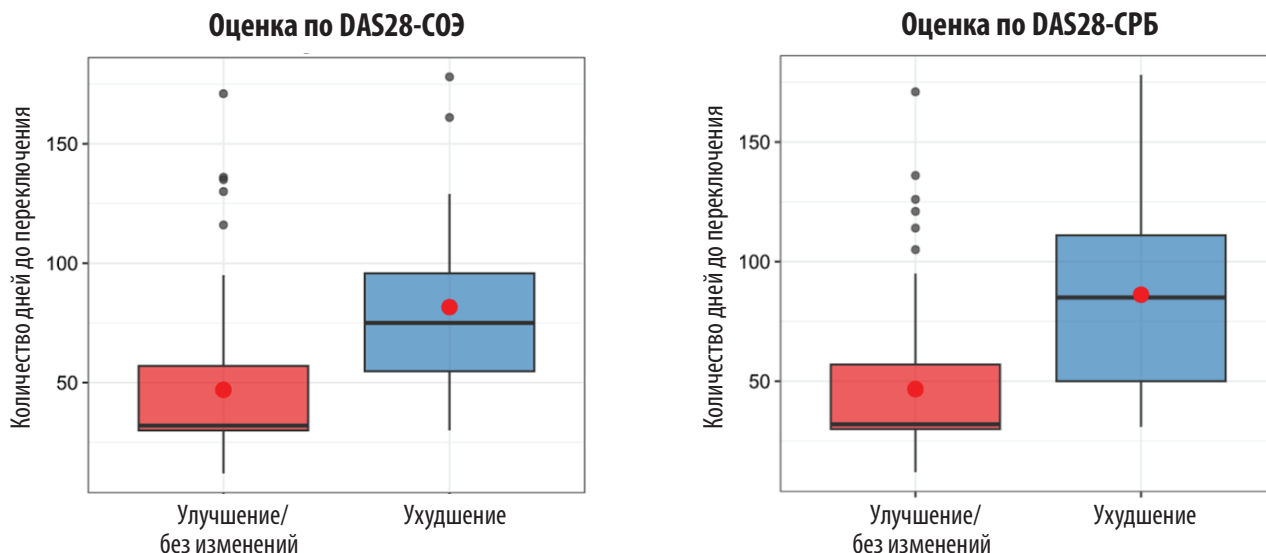


Рис. 4. Динамика активности ревматоидного артрита и длительность интервала переключения с ингибитора ИЛ-6Р на ОКЗ, в днях (вся группа; визит 2 – визит 3): DAS28-COЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; DAS28-CРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка. Красной точкой обозначено среднее значение; сплошной горизонтальной линией представлена медиана; тело коробчатой диаграммы ограничено первым (Q1) и третьим (Q3) квантилями; высота ящика представляет собой интерквартильный размах (ИКР); вертикальные линии соответствуют промежуткам, которые ограничены значениями $Q_1 - 1.5 \cdot \text{ИКР}$ и $Q_3 + 1.5 \cdot \text{ИКР}$, черными точками обозначены выбросы (нетипичные индивидуальные значения, расположенные за пределами этих промежутков)

после поправки на пол, возраст, стаж болезни, длительность лечения и ИЛ6Р (рис. 4).

Кроме того, при переводе с подкожных форм (ТЦЗ и САР) «стабильная» активность РА сохранялась в среднем в течение $32,4 \pm 7,8$ дня, а при переходе с внутривенной формы ТЦЗ – в течение $56,3 \pm 35,1$ дня. При увеличении ИП в среднем до $57,0 \pm 38,2$ дня для подкожных форм и ИЛ-6Р и до $84,7 \pm 42,1$ дня для внутривенного ТЦЗ происходило увеличение индексов активности РА. Таким образом, при переключении на ОКЗ в сроки, максимально близкие к дате следующего рекомендованного по инструкции введения, мы не наблюдали увеличения активности РА.

В процессе анализа был установлен максимальный интервал (40 дней), в период которого индексы активности и лабораторные показатели подгруппы не ухудшались. Поэтому при административном переключении мы рекомендуем не превышать данный интервал между инъекциями при смене ИЛ-6.

Анализ безопасности

В течение 8 недель терапии НЯ были зафиксированы у 7 (6,4%) пациентов, получавших ОКЗ. Случаев смерти от любой причины во время наблюдения не было.

У 1 (1%) пациентки, получавшей комбинированную терапию ОКЗ и МТ, оппортунистическая инфекция была расценена как серьезное НЯ. В анамнезе этой больной была рецидивирующая герпетическая инфекция (обострения сопровождалась клинической симптоматикой и значительным повышением острофазовых показателей). Текущий рецидив герпетической инфекции сопровождался увеличением уровня СРБ до 54 мг/л уже на визите переключения, при этом на визитах 4 и 5 этот показатель оставался высоким (170 и 120 мг/л соответственно). Параллельно нарастала СОЭ до 41 мм/ч, боль (по ВАШ) – до 6 см, DAS28-COЭ – до 5,2, DAS28-CРБ –

до 5,7. Эта динамика была расценена врачом как серьезное НЯ, в связи с чем через 8 недель ОКЗ отменен.

У 6 (5,4%) пациентов НЯ классифицировались как не-серьезные и не потребовали отмены ОКЗ или дополнительных терапевтических вмешательств. Чаще всего регистрировались артралгии ($n=2$) и транзиторная лейкопения легкой степени с числом лейкоцитов ниже 4×10^9 , но не ниже $1,5 \times 10^9$ ($n=2$). Оценка исследователями артралгий по шкале Наранжо составляла 3 балла (что свидетельствует о низкой вероятности связи с применением препарата); она сохранялась в течение 8 недель наблюдения и не потребовала отмены ОКЗ. Умеренное повышение активности АСТ и АЛТ, не превышающее трех верхних границ нормы, зафиксировано у 1 пациента. В 1 случае отмечалось повышение уровня билирубина до двух верхних границ нормы (не сопровождалось повышением концентрации АСТ/АЛТ); оно наблюдалось на фоне предшествующей терапии ТОЦ, уменьшилось без лечения и не потребовало отмены препарата. У 1 пациента с повышением содержания печеночных трансаминаз проявилось осложнение РА – двусторонний синдром карпального канала, сопровождавшийся нарастанием уровня РФ с 456 до 1387 МЕ/мл; его оценка по шкале Наранжо составила 3 балла. Данное осложнение сохранялось на протяжении 8 недель наблюдения и самостоятельно купировалось к концу третьего месяца терапии.

Аналогичные изменения данных показателей и лейкопения легкой степени наблюдались у этих же пациентов на фоне предшествующего применения ИЛ-6Р; их оценка по шкале Наранжо составляла 5 баллов, и терапия ОКЗ по решению лечащего врача была продолжена.

Обсуждение

В настоящее исследование вошли пациенты с РА, которые наблюдались в условиях реальной клинической практики в 15 центрах Российской Федерации и получали

и ИЛ-6Р. У подавляющего большинства из них (94,5%) проводилось лечение ТЦЗ в/в и п/к, остальные больные (5,5%) получали САР. На фоне терапии большинство (76,8%) больных имели стабильную ремиссию или низкую активность заболевания, у остальных отмечалась умеренная активность РА. Всем пациентам планировалось продолжение дальнейшего лечения и ИЛ-6Р. Однако учитывая период пандемии COVID-19, они были переведены на терапию ОКЗ по немедицинским показаниям.

Известно, что наиболее частыми причинами прекращения или переключения терапии ГИБП являются первичная или вторичная неэффективность, а также связанные с препаратом НЯ [9, 10]. Вместе с тем отсутствие строгих руководящих принципов, основанных на реальных данных, приводит к тому, что модели назначения ГИБП варьируют во всем мире; нередко основанием для выбора конкретного препарата становятся предпочтения врачей и пациентов, а также доступность и нормативная политика, которая во многом определяется значительной стоимостью ГИБП для системы здравоохранения [24, 25, 28].

В реальной клинической практике также встречаются случаи, когда пациента, достигшего ремиссии на фоне лечения ГИБП, требуется перевести на другой препарат по причинам, не связанным со снижением эффективности или НЯ, например, при отсутствии препарата. Это актуально не только для ГИБП, но и для тсБПВП. Так, в Российской Федерации, по данным Общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ), включающего 347 пациентов с РА (286 (82%) женщин и 61 (18%) мужчина), которым был назначен тофацитиниб, он наиболее часто (35,8%) отменялся по немедицинским показаниям (отсутствие препарата) и значительно реже – из-за возникновения НЯ (23,0%) или отсутствия эффекта (13,5%) [29]. В этом случае важно сохранить ремиссию, достигнутую с помощью исходного препарата, и избежать развития НЯ. Показано, что перевод на другой препарат внутри внутри класса иФНО- α дает дополнительный эффект, и наибольшая эффективность наблюдается при назначении отличного по структуре ГИБП [24, 28]. Однако каждое последующее их переключение сопровождается значительным снижением эффективности терапии [24].

Данных о подобном переключении внутри группы и ИЛ-6 в литературе крайне мало. В *post-hoc* анализе Р. Емегу и соавт. [22] проанализировали возможность перевода пациентов, достигших ремиссии/низкой активности при лечении внутривенным ТЦЗ, на п/к САР. Данная тактика позволила поддерживать ремиссию на протяжении 96 недель наблюдения и не привела к разрыву новых НЯ.

Н.Р. Топу и соавт. [23] изучали эффективность перевода на САР пациентов, у которых были неэффективны ТОЦ и ингибиторы Янус-киназ. Терапия САР оказалась эффективной у пациентов, резистентных к этим препаратам, с ожидаемым профилем безопасности и удержанием на препарате в течение 6 месяцев.

Перевод с одного препарата на другой внутри класса и ИЛ-6Р приобрел особенную актуальность в период пандемии COVID-19, что было обусловлено нехваткой некоторых ГИБП, в первую очередь ТЦЗ [26], однако полученные результаты противоречивы. В открытом проспективном исследовании N Den Broeder и соавт. [26] в течение 6 месяцев наблюдали когорту больных РА (n=22), сходную по общим характеристикам с пациентами, включенными

в наше исследование. Средний возраст больных (преимущественно женщин) составил 66 ± 11 лет, длительность заболевания 20 лет, 82% из них были позитивны по РФ и АЦЦП. Все больные получали п/к ТЦЗ (162 мг в неделю), в 32% случаев – в сочетании с БПВП, в среднем в течение 2,7 лет. Пациенты более 6 месяцев находились в ремиссии или имели низкую активность заболевания, DAS28-СРБ 1,9, CDAI (Clinical Disease Activity Index) – 4,7. Всем пациентам были переведены с ТЦЗ на САР из-за более низкой частоты инъекций (по 200 мг п/к каждые 2 недели). Все решения о лечении, включая коррекцию дозы или отмену САР, принимал лечащий врач. Через 6 месяцев отмечалось дополнительное снижение активности (медиана DAS28-СРБ – 0,48 [0,1; 0,9] балла), которое было обусловлено как объективными, так и субъективными компонентами. Медиана CDAI через 6 месяцев составила 7 [3; 10]. При этом 15 (68%) больных продолжили терапию САР, 5 (23%) возобновили лечение ТОЦ, 2 (9%) пациентам был назначен ингибиторы JAK – барицитиниб. В течение 6 месяцев наблюдения только 11 (50%) пациентов, получающих САР, оставались без обострений, а у 8 (36%) наблюдалось одно или более обострение по DAS28-СРБ. 4 (18%) пациентам потребовалось дополнительное назначение ГК. Таким образом, перевод с ТЦЗ на САР по немедицинским причинам у пациентов с РА, успешно получающих ТЦЗ, ассоциируется с умеренным риском обострения и отмены терапии.

Одной из основных задач ведения больных РА является тщательный контроль активности болезни [24]. Так, по данным T.W. Huizinga и соавт. [30], у 82,5% из 200 больных РА, находящихся в устойчивой ремиссии (DAS28-СОЭ < 2,6) на фоне применения ТЦЗ, после его отмены развилось обострение в среднем через 113 дней. 93% из них ТЦЗ был назначен повторно – с хорошим эффектом. Как и при возобновлении терапии и ИЛ-6Р [30], по нашим данным назначение ОКЗ привело к снижению активности РА, и через 2 месяца лечения ОКЗ индексы активности возвращались к уровню на исходной терапии.

Особый интерес представляет эффективность монотерапии ОКЗ. Известно, что у пациентов, которым не подходит комбинированная терапия ГИБП и БПВП, и ИЛ-6 имеют определенные преимущества в качестве монотерапии перед иФНО- α [31]. В то же время до сих пор исследования ОКЗ в режиме монотерапии не проводились. По нашим предварительным данным ОКЗ как при монотерапии, так и в сочетании с БПВП эффективно контролировал активность РА, а начиная со второго введения препарата активность болезни и лабораторные показатели при монотерапии были даже ниже, а количество пациентов, достигших ремиссии/низкой активности, было несколько больше.

По данным метаанализов, безопасность ОКЗ сопоставима с таковой на фоне терапии и ИЛ-6Р [19, 20], что отмечено и в нашем исследовании. Профиль НЯ был аналогичен ожидаемому для данного класса ГИБП, без каких-либо новых сигналов. НЯ были зарегистрированы у 7 (6,4%) пациентов. Случаев смерти от любой причины во время наблюдения зафиксировано не было. У 1 (1%) пациентки, получавшей комбинированную терапию ОКЗ и МТ, оппортунистическая инфекция была расценена как серьезное НЯ и привела к отмене препарата. У 6 (5,4%) пациентов НЯ были расценены как несерьезные и не потребовали отмены ОКЗ или дополнительных терапевтических вмешательств.

Наше наблюдение было ретроспективным, что накладывает определенные ограничения для выводов. Тем не менее в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных РА, что особенно актуально в чрезвычайных условиях (пандемия COVID-19).

Заключение

ОКЗ позволяет эффективно поддерживать ремиссию/низкую активность РА при немедицинском переключении с иИЛ-6Р (ТЦЗ или САР) как в сочетании с БПВП, так и в режиме монотерапии. Оптимальным сроком перехода на ОКЗ представляется рекомендованный инструкцией промежуток между введениями для соответствующего иИЛ-6Р. При немедицинском переключении ОКЗ не вызывал дополнительных проблем с безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В: Насонов ЕЛ (ред.). *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:17-57. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL (ed). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTARMedia; 2020:17-57 (In Russ.)].
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, StClair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
- 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
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):64-76. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):64-76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-64-76
- Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: A 14-year retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):928-935. doi: 10.1080/14397595.2018.1537556
- Samartín-Ucha M, Pego-Reigosa JM, Álvarez-Payero M, Martín-Vila A, Pineiro-Corrales G, Rodríguez-Rodríguez M, et al. Medication persistence on biological therapies prescribed for the treatment of chronic inflammatory arthropathies: A real-world data study. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(Suppl 2):e47-e50. doi: 10.1136/ejpharm-2019-002133
- 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
- Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, Sattar N, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
- Насонов ЕЛ, Фейст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
- 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
- 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
- Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, et al. Discovery and characterization of olokizumab: A humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774-782. doi: 10.4161/mabs.28612
- Kretsos K, Golor G, Jullion A, Hickling M, McCabe S, Shaw S, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(5):388-395. doi: 10.1002/cpdd.121
- 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

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

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательный вариант рукописи был одобрен всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

19. Mahmoud AM. Olokizumab's effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Densitom.* 2023;26(1):61-82. doi: 10.1016/j.jocd.2022.12.003
20. Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2023 Jan 6. doi: 10.1007/s00393-022-01315-0
21. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
22. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, Mangan E, St John G, Verschueren P. Subcutaneous sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received subcutaneous sarilumab or intravenous tocilizumab: An open-label extension of a randomized clinical trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):672-680. doi: 10.1002/acr2.11188
23. Tony HP, Feist E, Aries PM, Zinke S, Krüger K, Ahlers J, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract.* 2022;6(1):rkac002. doi: 10.1093/rap/rkac002
24. Taylor PC, Cerinic MM, Alten R, Avouac J, Westhovens R. Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: Optimising treatment outcomes *Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1-14. doi: 10.1177/1759720X221114101
25. Bhushan V, Lester S, Briggs L, Hijawi R, Shanahan EM, Pontifex E, et al. Real-life retention rates and reasons for switching of biological DMARDs in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:708168. doi: 10.3389/fmed.2021.708168
26. Den Broeder N, Den Broeder A, Verhoef LM, Van den Hoogen F, Van der Maas A, Van den Bemt B. Non-medical switching from tocilizumab to sarilumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):593-594. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2156
27. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
28. Smolen JS, Kay J, Matteson EL, Landewé R, Hsia EC, Xu S, et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: Post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1811-1818. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203435
29. Авдеева АС, Миссюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жилыев ЕВ, и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(3):262-267. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):262-267 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
30. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
31. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open.* 2022;8(2):e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
 Антипова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
 Богданова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>
 Грабовецкая Ю.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
 Иливанова Е.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
 Калягин А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>
 Кушнир И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3370-3031>
 Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
 Мокроусова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8682-171X>
 Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
 Никитина Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>
 Шестерня П.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
 Юдина Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-7476>
 Feist E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9872-5282>
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Разработка порога вмешательства для мужчин Российской Федерации при подсчете 10-летней вероятности переломов по FRAX: консенсус экспертов Российской ассоциации по остеопорозу

Е.Н. Гладкова^{1,2}, О.А. Никитинская³, И.А. Скрипникова⁴, М.А. Мягкова⁴, И.А. Баранова⁵, Ж.Е. Белая⁶, К.Ю. Белова⁷, Л.П. Евстигнеева⁸, О.Б. Ершова⁷, Б.В. Заводовский⁹, О.В. Косматова⁴, Э.Н. Оттева¹⁰, Ю.В. Полякова⁹, Л.Е. Сивордова⁹, А.К. Сулейманова⁵, Н.В. Торопцова³, Т.Т. Цориев⁴, О.М. Лесняк^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъечская, 30
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3
⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁶ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117292, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Согласно европейским рекомендациям по остеопорозу (ОП), у мужчин следует использовать тот же порог вмешательства по FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), что и у женщин. Вместе с тем в исследованиях, проведенных в Российской Федерации (РФ), определяется крайне низкая доля мужчин, которым показана терапия ОП на основании указанного подхода, — от 1,1 до 4%.

Цель исследования — разработать и оценить различные варианты порога вмешательства при подсчете 10-летней вероятности переломов по калькулятору FRAX для мужчин Российской Федерации и принять консенсусом наиболее приемлемый порог вмешательства.

Материал и методы. Проведено голосование методом Делфи среди 18 российских экспертов, отобранных на основании имеющихся публикаций и персональных сообщений об опыте работы с калькулятором FRAX. Для обсуждения были представлены 5 вариантов порога вмешательства с соответствующим обоснованием исходя из литературной справки, а также доля мужчин разного возраста, которым показано назначение лечения при каждом из вариантов, определявшаяся на основании ряда популяционных исследований, проведенных в России. Проведено анонимное голосование по методу Делфи с помощью опросника, размещенного в виде Google Формы, в котором было предложено оценить все варианты порогов вмешательства по 9-балльной шкале Лайкерта. Консенсус считался достигнутым при получении определенным порогом вмешательства оценки по шкале Лайкерта 7 баллов и более у 80% и более экспертов. Рейтинг каждого варианта порога вмешательства выражался в виде среднего и стандартного отклонения.

Результаты голосования. При первом раунде голосования максимальные рейтинг и процент согласия достигнуты для варианта фиксированного порога вмешательства в 9%, основанного на подсчете FRAX. Рейтинг составил $7,72 \pm 1,6$ балла, процент согласия экспертов — 88,9%. С учетом фиксированного порога в 9% терапия ОП показана 13–19,5% мужчин в возрасте 50 лет и старше, при этом их доля увеличивалась до 26–38% в возрасте 85 лет и старше.

Заключение. Консенсус экспертов Российской ассоциации по ОП предлагает назначать лечение ОП мужчинам РФ при 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов по FRAX 9% и выше.

Ключевые слова: FRAX, порог вмешательства у мужчин, Делфи голосование

Для цитирования: Гладкова ЕН, Никитинская ОА, Скрипникова ИА, Мягкова МА, Баранова ИА, Белая ЖЕ, Белова КЮ, Евстигнеева ЛП, Ершова ОБ, Заводовский БВ, Косматова ОВ, Оттева ЭН, Полякова ЮВ, Сивордова ЛЕ, Сулейманова АК, Торопцова НВ, Цориев ТТ, Лесняк ОМ. Разработка порога вмешательства для мужчин Российской Федерации при подсчете 10-летней вероятности переломов по FRAX: консенсус экспертов Российской ассоциации по остеопорозу. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):320–329.

FRAX-BASED INTERVENTION THRESHOLDS FOR MEN IN THE RUSSIAN FEDERATION: EXPERT CONSENSUS OF THE RUSSIAN ASSOCIATION ON OSTEOPOROSIS

Elena N. Gladkova^{1,2}, Oksana A. Nikitinskaya³, Irina A. Skripnikova⁴, Margarita A. Myagkova⁴, Irina A. Baranova⁵, Zhanna E. Belaya⁶, Kseniia Yu. Belova⁷, Ludmila P. Evstigneeva⁸, Olga B. Ershova⁷, Boris V. Zavadovskii⁹, Olga V. Kosmatova⁴, Elvira N. Otteva¹⁰, Yuliya V. Polyakova⁹, Larissa E. Sivordova⁹, Angelina K. Suleymanova⁵, Natalia V. Toroptsova³, Timur T. Tsoriev⁴, Olga M. Lesnyak^{1,2}

According to the European guidelines for osteoporosis, the same FRAX intervention threshold is suggested for men as for women. At the same time, in the Russian Federation, according to research data, an extremely low proportion of identified men who are subject to the initiation of osteoporosis therapy. The female intervention threshold identifies only 1.1 to 4% of men for treatment.

Aim — to develop and evaluate various options for the intervention threshold using the FRAX calculator for men in the Russian Federation and adopt the most acceptable intervention threshold by consensus.

Material and methods. Delphi voting was conducted among 18 Russian experts who have publications and personal reports about their experience with the FRAX calculator.

For discussion, 5 intervention threshold options with the corresponding rationale based on the literature reference were presented, as well as the proportion of men of different ages to be initiated in each of the options (based on several Russian population-based studies).

Anonymous voting was carried out using the Delphi method with questionnaire placed in the Google form. It was proposed to evaluate all options for intervention thresholds on a 9-point Likert scale. Consensus was considered reached if the intervention threshold reached a Likert score of 7 or more points in 80% or more of the experts. The rating of each intervention threshold option was expressed as mean and standard deviations.

⁷ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁸ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» 620102, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185
⁹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского» 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. им. Землячки, 76, корп. 2
¹⁰КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41
²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky lane, 10, building 3

Results. In the first round of voting, the maximum rating and percentage of agreement is reached for the 9% fixed interference threshold option based on the FRAX calculation. The rating was 7.72 ± 1.6 points, the percentage of experts' agreement was 88.9%. A fixed threshold of 9% determined 13–19.5% of men aged 50 years and older to be treated for osteoporosis, while their proportion increased to 26–38% at the age of 85 years and older.

Conclusion. The consensus of experts of the Russian association on osteoporosis suggests initiating treatment of osteoporosis in Russian men with a 10-year probability of major osteoporotic fractures according to FRAX of 9% or higher.

Key words: FRAX, intervention threshold in men, Delphi voting

For citation: Gladkova EN, Nikitinskaya OA, Skripnikova IA, Myagkova MA, Baranova IA, Belaya ZhE, Belova KYu, Evstigneeva LP, Ershova OB, Zavadovskii BV, Kosmatova OV, Otteva EN, Polyakova YuV, Sivordova LE, Suleymanova AK, Toroptsova NV, Tsoriev TT, Lesnyak OM. FRAX-based intervention thresholds for men in the Russian Federation: Expert consensus of the Russian association on osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):320–329 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-320-329

Калькулятор FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), определяющий индивидуальную вероятность возникновения в течение ближайших 10 лет одного из основных остеопорозных переломов (ОП): перелома проксимального отдела бедренной кости (ППОБК), проксимального отдела плечевой кости, дистального отдела предплечья или позвонков, — или отдельно ППОБК, был внедрен в Российской Федерации (РФ) в 2012 г. С целью решения вопроса о целесообразности назначения терапии на основании подсчета FRAX для каждой страны разрабатывается порог вмешательства, при превышении которого рекомендуется начать лечение остеопороза (ОП), поскольку риск переломов признается высоким. Для РФ совместно с рекомендациями группы разработчиков FRAX разработан так называемый «возраст-зависимый» порог вмешательства (рис. 1) [1, 2]. В его основу легло положение о том, что любая женщина в возрасте 50 лет и старше, перенесшая перелом, имеет высокий риск повторных

переломов, и поэтому ей показана антиостеопоротическая терапия для снижения риска. Величина этого риска зависит от возраста, поэтому в разных возрастных группах риск разный. Он увеличивается к 80 годам, затем постепенно снижается, поскольку риск смерти начинает преобладать над риском переломов. Считается, что такая же величина риска у любой другой женщины, не имевшей переломов в анамнезе, но с другими факторами риска ОП, является достаточным основанием для начала терапии ОП в этих условиях. Таким образом, порог терапевтического вмешательства строится для каждого возраста на основании указания на перенесенный перелом при отсутствии других факторов риска ОП и переломов и нормальном индексе массы тела (ИМТ) — 24 кг/м^2 . Этот порог вмешательства позволяет определить высокий риск переломов у 22–31% российских женщин, достигших возраста 50 лет [3, 4], что соответствует распространенности ОП в этой популяционной группе [5].

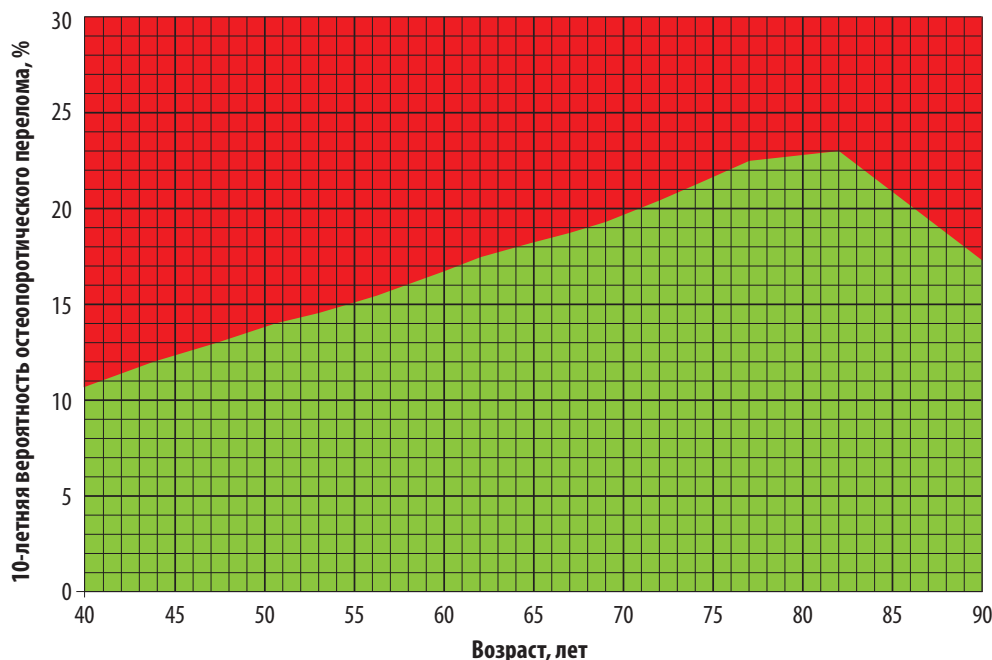


Рис. 1. Возраст-зависимый порог вмешательства при подсчете 10-летней вероятности переломов по FRAX для российской популяции, построенный на основе данных женщин

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
⁶National Medical Research Center for Endocrinology 117292, Russian Federation, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11
⁷Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
⁸Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1 620102, Russian Federation, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185
⁹Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy 400138, Russian Federation, Volgograd, imeni Zemlyachki str., 76, korpus 2
¹⁰Postgraduate Institute for Public Health Workers 680009, Russian Federation, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9

Контакты: Никитинская Оксана Анатольевна, nikitinskayaox@yandex.ru
Contacts: Oksana Nikitinskaya, nikitinskayaox@yandex.ru

Поступила 26.02.2023
Принята 26.04.2023

Исследования, проведенные в Швеции [6], Португалии [7] и Швейцарии [8], показали, что при эквивалентном риске соотношение «стоимость – эффективность» лечения ОП, назначаемого на основании подсчета FRAX, одинаково у мужчин и женщин. На этом основании европейские рекомендации по ОП предлагают использовать у мужчин тот же порог вмешательства, что и у женщин [9]. Следует, однако, отметить, что в исследовании K. Lirrupег и соавт. [8] лечение было эффективным с точки зрения стоимости у мужчин раньше – с возраста 55 лет против 60 лет у женщин.

ОП у российских мужчин встречается часто и имеет не меньшее значение, чем у женщин. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного на основе денситометрии аксиального скелета, частота ОП у мужчин в России составила 26,9%; еще у 44,1% выявлялась остеопения [5]. Другое российское популяционное исследование показало, что каждый третий пациент в возрасте 50 лет и старше с неverteбральным переломом – мужчина [10]. Сравнение инцидентности ППОБК в разных странах продемонстрировало, что российские мужчины по этому показателю относятся к группе с высокой частотой, тогда как частота ППОБК у женщин в РФ классифицирована как умеренная [11].

Вместе с тем публикации, оценивающие способность рекомендованного в РФ порога вмешательства по FRAX выявлять мужчин с высоким риском переломов, свидетельствуют о низкой доле мужчин, нуждающихся в терапии ОП. Так, в исследовании О.А. Никитинской и соавт. [4] лечение ОП было показано 31% женщин и только 4% мужчин. Если доля женщин-кандидатов на лечение соответствует распространенности ОП в российской популяции, то доля мужчин практически в 7 раз меньше [5]. Скрининг с помощью FRAX среди посетителей районной поликлиники позволил выявить только 1,3% мужчин с высоким риском переломов. При этом еще 12% мужчин были классифицированы как имеющие высокий риск на основании факта перенесенных ранее переломов при FRAX ниже порога вмешательства [12]. Многоцентровое эпидемиологическое исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ» (ЭССЕ-РФ), проведенное среди жителей в возрасте 40–69 лет, продемонстрировало наличие высокого риска переломов у 1,9% мужчин (в сравнении с 9,4% у женщин) [13]. Среди мужчин с хронической обструктивной болезнью легких подсчет FRAX с последующим сравнением результата с порогом вмешательства позволил обнаружить высокий риск только у 1,1% мужчин (но у 22,7% женщин) [14]. Все эти группы российских исследователей высказали мнение,

что используемый порог вмешательства слишком высок для российских мужчин и не позволяет корректно определять пациентов, нуждающихся в лечении ОП.

Цель исследования – разработать и оценить различные варианты порога вмешательства при подсчете 10-летней вероятности переломов по калькулятору FRAX для мужчин Российской Федерации и принять консенсусом наиболее приемлемый порог вмешательства.

Материал и методы

На этапе подготовки к консенсусу были разработаны несколько вариантов порогов вмешательства для мужчин РФ, после чего был проведен их анализ сначала на одной, а затем на двух дополнительных популяционных выборках. Подсчитывали долю мужчин, у которых 10-летний риск ООП соответствовал определенному порогу вмешательства или был выше его (то есть они нуждались в лечении ОП) – как в целом в выборке, так и в различных возрастных группах. Результаты этого анализа были представлены экспертам для выбора наиболее приемлемого варианта.

Разработка специфических порогов вмешательства для мужчин Российской Федерации

Возраст-зависимые пороги вмешательства

На основе того же принципа, на котором построен «женский» порог (см. выше), для мужчин РФ был разработан возраст-зависимый порог вмешательства при подсчете 10-летней вероятности ООП (рис. 2, табл. 1). Риск, при котором следует инициировать лечение ОП, соответствует 10-летней вероятности ООП у мужчины в определенном возрасте с нормальным ИМТ (24 кг/м²), перенесшего низкоэнергетический перелом во взрослом состоянии и не имеющего других факторов риска. Точно так же был выстроен возраст-зависимый порог вмешательства для мужчин на основе 10-летней вероятности ППОБК (рис. 3, табл. 1).

Фиксированные пороги терапевтического вмешательства

В отличие от «женского», порог вмешательства на основе 10-летнего риска ООП у мужчин представляет собой монотонную кривую вокруг цифры 9% и не имеет тенденции к повышению с возрастом (рис. 2, табл. 1). В связи с этим, помимо возраст-зависимых порогов вмешательства, были предложены для обсуждения два фиксированных порога вмешательства – 9% и 10% (последний – потому что его легко запоминать).

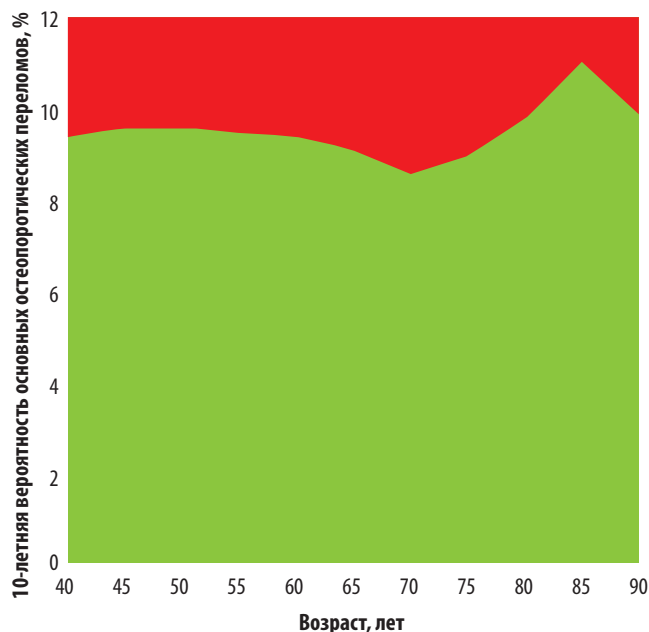


Рис. 2. Возрастной порог вмешательства для мужчин Российской Федерации, основанный на 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов при подсчете FRAX

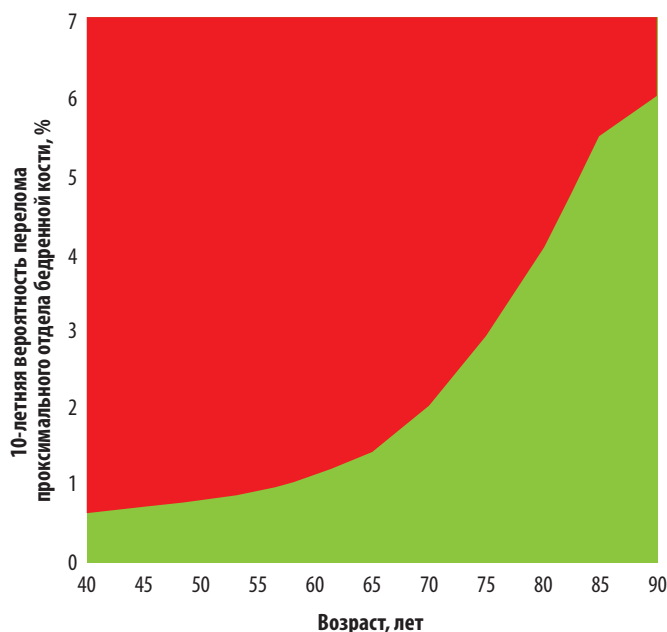


Рис. 3. Возрастной порог вмешательства для мужчин Российской Федерации при подсчете 10-летней вероятности перелома проксимального отдела бедренной кости по FRAX

Таблица 1. Значения возраст-зависимых порогов вмешательства для 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов и перелома проксимального отдела бедренной кости по калькулятору FRAX для мужчин Российской Федерации

Возраст (лет)	10-летняя вероятность ООП (%)	10-летняя вероятность ППОБК (%)
40	9,4	0,6
45	9,6	0,7
50	9,6	0,8
55	9,5	0,9
60	9,4	1,1
65	9,1	1,4
70	8,6	2,0
75	9	2,9
80	9,8	4,0
85	11	5,5
90	9,9	6,0

Примечание: ООП – основные остеопорозные переломы; ППОБК – переломы проксимального отдела бедренной кости

Таким образом, был проведен анализ 5 вариантов порога вмешательства для мужчин РФ; все они в дальнейшем были предложены на голосование:

1. Возрастной порог на основе 10-летнего риска ООП, разработанный для женщин (существующая практика).
2. Возрастной порог на основе 10-летнего риска ООП, разработанный для мужчин.
3. Возрастной порог на основе 10-летнего риска ППОБК, разработанный для мужчин.
4. Фиксированный порог 9% при подсчете 10-летнего риска ООП.
5. Фиксированный порог 10% при подсчете 10-летнего риска ООП.

Анализ порогов вмешательства

Популяционные выборки, на которых проводился анализ порогов вмешательства:

1. Сплошная выборка мужчин 40 лет и старше, обратившихся на прием в Городскую поликлинику № 25 Невского района г. Санкт-Петербурга по различным поводам («Невская когорта»), которым был проведен подсчет 10-летней вероятности переломов по FRAX, включавшая 3057 человек, что составило 22,3% от общего числа прикрепленных к поликлинике мужчин [12].

2. Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ, проведенное в 12 регионах РФ среди населения 40–69 лет, включавшее 4627 мужчин, у которых был подсчитан FRAX. Исследование проводилось на основе кластерного принципа, когда случайным образом отбирались поликлиники, затем территориальные врачебные участки, а после – отдельные домохозяйства или индивидуумы, которые письменно приглашались на обследование. Отклик составил 80% [13, 15].

3. Эпидемиологическое исследование «Остеоскрининг-Россия», в котором проводился подсчет FRAX среди людей 50 лет и старше в 5 федеральных округах РФ, включавшее 4077 мужчин. Исследование начато в 7 федеральных округах, где были отобраны 33 города с численностью жителей более 100 000 человек. Отбор участников проводился по списочному составу прикрепленного к лечебно-профилактическому учреждению (ЛПУ) населения с использованием генератора случайных чисел. Выбранный житель приглашался в поликлинику для проведения анкетирования. В исследование включены те ЛПУ, где отвечаемость составила 80% и более. Таковыми были 18 поликлиник из 15 городов 5 федеральных округов. Данные, полученные из этих ЛПУ, были включены в дальнейший анализ [4].

Детали формирования всех трех выборок описаны в соответствующих публикациях. Количественный состав анализируемых выборок по возрастным группам представлен в таблице 2.

Таблица 2. Количественный состав по возрастным группам выборки мужчин, включенных в исследование

Параметры	Невская когорта [12]	ЭССЕ-РФ [13]	Остеоскрининг-Россия [4]
Возрастные группы, лет	40–44	286	–
	45–49	254	–
	50–54	334	1012
	55–59	559	960
	60–64	592	957
	65–69	491	19
	70–74	266	–
	75–79	131	–
	80–84	87	–
	85–89	39	–
90 и старше	18	–	–
Всего	3057	4627	4077
Возраст (лет), M±σ	60,4 ±10,7	52,5±7,0	61,9±10,2

Примечание: ЭССЕ-РФ – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ; данные в таблице представлены как n, если не указано иначе

Процедура Делфи-голосования

Делфи-голосование – способ достижения консенсуса для облегчения процесса принятия решений в медицине и социологии, который представляет собой повторяющийся ступенчатый процесс, предназначенный для преобразования мнений в групповой консенсус [16].

В Делфи-голосовании приняли участие 18 российских экспертов, отобранных на основании имеющихся публикаций либо персональных сообщений об опыте анализа результатов работы с калькулятором FRAX. В число голосующих экспертов вошли также члены рабочей группы по разработке порогов вмешательства для голосования. Голосование с целью достижения консенсуса проводилось анонимно и поэтапно.

Первый раунд. Участникам была разослана литературная справка о состоянии проблемы порога вмешательства по FRAX для мужчин, а также результаты анализа 5 предложенных для голосования вариантов порогов вмешательства на Невской когорте [12]. При необходимости эксперты могли запросить дополнительные материалы и расчеты, а также предложить дополнительные варианты порога вмешательства, сопроводив их письменным обоснованием. На ознакомление с литературной справкой, результатами анализа и предложением других вариантов порога вмешательства было выделено 30 дней.

На этом этапе двумя другими группами экспертов по аналогии с Невской когортой были проведены расчеты на выборках исследований ЭССЕ-РФ и «Остеоскрининг-Россия» [4, 13], результаты которых также были направлены всем экспертам. На ознакомление с ними было дополнительно выделено 15 дней. Предложений с другими вариантами порога вмешательства не последовало.

Второй раунд. Участникам было предложено заполнить опросник в Google Форме, в котором было необходимо оценить все 5 предложенных на голосование вариантов порогов вмешательства по 9-балльной шкале Лайкерта, где 1 – категорически не согласен, 5 – не определился, 9 – твердо согласен. Остальные баллы – промежуточные. Каждому варианту порога вмешательства предлагалось дать комментарии. На заполнение анкеты выделено

15 дней. Всеми экспертами голосование закончено вовремя, напоминаний не потребовалось. По окончании этого срока были проанализированы результаты голосования и определен рейтинг каждого из предложенных вариантов порога вмешательства. Также проанализированы комментарии. Консенсус считался достигнутым, если определенный порог вмешательства получил оценку по шкале Лайкерта 7 баллов и более у 80% и более экспертов.

Дизайн исследования предполагал проведение в случае отсутствия консенсуса на втором раунде голосования также третьего и четвертого раундов. На *третьем раунде* экспертам должны были разосланы результаты рейтинга каждого из вариантов порогов вмешательства на втором раунде, а также напоминание о том, как эксперт голосовал по тому или иному порогу. За этим должно вновь последовать голосование по 9-балльной шкале Лайкерта. В случае необходимости эксперт мог изменить рейтинг. Консенсус считался бы достигнутым, если бы один порог вмешательства получил оценку по шкале Лайкерта 7 баллов и более у 80% и более экспертов. В случае отсутствия консенсуса при третьем раунде должен был проведен *четвертый раунд голосования*, когда планировалось отобрать два варианта порога вмешательства с наибольшими рейтингами с последующим голосованием по 9-балльной шкале Лайкерта. Консенсус считался бы достигнутым, если бы один порог вмешательства получил оценку по шкале Лайкерта 7 баллов и более у 80% и более экспертов и был выше второго порога. Если после третьего раунда консенсус не достигнут, голосование далее не продолжается.

Поскольку консенсус был достигнут уже на втором раунде голосования, третий и четвертый раунды не проводились.

Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica для Windows, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные были обработаны с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Количественные параметры были исследованы на предмет

нормальности распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения – $M \pm \sigma$. Качественные параметры представлены в виде долей – процентов и абсолютных чисел. Оценка также проводилась в возрастных группах. Сравнение количественных параметров, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с использованием *t*-критерия Стьюдента. Анализ качественных признаков проводился с использованием таблиц сопряженности (критерий χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в этом исследовании принимался равным 0,05.

С целью сравнения долей участников анализируемых выборок нуждающихся в лечении ОП проведена стандартизация всех трех выборок по возрасту с популяцией РФ 2022 г. [17].

Рейтинг каждого варианта порога вмешательства был выражен в виде среднего значения и стандартных отклонений. Консенсус среди экспертов измерялся коэффициентом вариации и процентом согласия, где коэффициент вариации – мера дисперсии, а процент согласия – доля ответов по шкале Лайкерта 7 баллов и более [18].

Результаты

В таблице 3 приведена стандартизованная по возрасту к популяции РФ в 2022 г. доля мужчин в анализируемых выборках, нуждающихся в назначении терапии ОП при каждом из предложенных порогов вмешательства. Самой низкой была доля мужчин при использовании «женского» порога вмешательства по ООП (существующая практика), не превышавшая 5%. Наибольшая доля мужчин, соответствующих порогу вмешательства и выше него, была зарегистрирована при использовании возраст-зависимого порога по ППОБК и фиксированного порога 9%, которая в исследовании «Остеоскрининг-Россия» доходила до 20,4–27,1%.

Возраст-зависимые пороги вмешательства

При анализе отдельных возрастных групп во всех трех выборках возраст-зависимые пороги вмешательства демонстрировали одинаковые тенденции (табл. 4). Порог вмешательства по ООП, разработанный для женщин, выявлял крайне низкую долю мужчин во всех возрастных группах, причем с возрастом это число имело тенденцию к снижению. Напротив, два других порога вмешательства, разработанных специально для мужчин, выявляли наибольшее количество мужчин с высоким риском переломов в более старших возрастных группах.

Таблица 3. Стандартизованная по возрасту к популяции Российской Федерации 2022 г. доля мужчин в каждой из трех выборок, нуждающихся в назначении терапии остеопороза при определенном пороге вмешательства, %

Выборки	Возраст-зависимые пороги вмешательства			Фиксированные пороги вмешательства	
	Порог по ООП, разработанный для женщин (существующая практика)	Порог по ООП, разработанный для мужчин	Порог по ППОБК, разработанный для мужчин	9% по ООП	10% по ООП
Невская когорта [12]	1,6	10,1	13,2	12,6	7,0
ЭССЕ-РФ [13]	1,8	9,8	13,7	16,1	7,4
Остеоскрининг-Россия [4]	4,9	16,8	27,1	20,4	13,3

Примечание: ООП – основные остеопорозные переломы (переломы позвонков, проксимального отдела бедренной кости, проксимального отдела плечевой кости и дистального отдела предплечья); ППОБК – перелом проксимального отдела бедренной кости; ЭССЕ-РФ – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ

Таблица 4. Доля мужчин в различных возрастных группах трех исследованных выборок, нуждающихся в назначении терапии остеопороза, при использовании возраст-зависимых порогов вмешательства, %

Возрастные группы, лет	Невская когорта			ЭССЕ-РФ			Остеоскрининг-Россия		
	порог по ООП для женщин	порог по ООП для мужчин	порог по ППОБК для мужчин	порог по ООП для женщин	порог по ООП для мужчин	порог по ППОБК для мужчин	порог по ООП для женщин	порог по ООП для мужчин	порог по ППОБК для мужчин
40–44	1,7	6,6	9,4	3,2	8,4	9,2	–	–	–
45–49	3,1	5,5	12,2	1,7	7,5	7,4	–	–	–
50–54	2,1	7,8	9,9	1,9	6,9	10,5	8,7	22,8	18,8
55–59	1,4	7,9	11,8	1,8	8,5	14,3	6,4	11,6	24,8
60–64	1,2	13,0	14,2	1,4	13,5	19,1	3,8	11,9	24,4
65–69	0,4	10,6	13,6	0%	15,8	26,3	2,1	12,8	25,4
70–74	0,4	18,4	16,5	–	–	–	3,1	23,3	43,7
75–79	0,0	26,7	32,1	–	–	–	3,1	21,9	34,9
80–84	0,0	21,8	28,7	–	–	–	3,2	32,7	54,7
85–89	2,6	15,4	23,1	–	–	–	2,0	20,4	21,0
90 и старше	5,6	11,1	11,1	–	–	–	–	–	–

Примечание: ООП – основные остеопорозные переломы (переломы позвонков, проксимального отдела бедренной кости, проксимального отдела плечевой кости и дистального отдела предплечья); ППОБК – перелом проксимального отдела бедренной кости; ЭССЕ-РФ – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ

Таблица 5. Доля мужчин в различных возрастных группах трех исследованных выборок, нуждающихся в назначении терапии остеопороза, определявшаяся с использованием фиксированных порогов 9% и 10% при подсчете 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов, %

Возрастные группы, лет	Невская когорта		ЭССЕ-РФ		Остеоскрининг-Россия	
	мужчины с риском 9% и выше	мужчины с риском 10% и выше	мужчины с риском 9% и выше	мужчины с риском 10% и выше	мужчины с риском 9% и выше	мужчины с риском 10% и выше
40–44	7,7	2,1	10,6	4,1	–	–
45–49	8,3	3,5	13,2	4,9	–	–
50–54	13,5	5,1	14,5	5,8	24,7	14,7
55–59	10,6	5,7	15,5	7,1	19,2	11,1
60–64	13,9	9,3	19,1	11,3	16,1	10,6
65–69	11,4	7,3	21,1	10,5	14,3	10,3
70–74	14,7	10,9	–	–	17,5	14,1
75–79	26,7	19,8	–	–	22,5	12,4
80–84	27,6	20,7	–	–	39,1	28,2
85–89	38,5	23,1	–	–	26,5	20,4
90 и старше	11,1	11,1	–	–	–	–

Примечание: ЭССЕ-РФ – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ

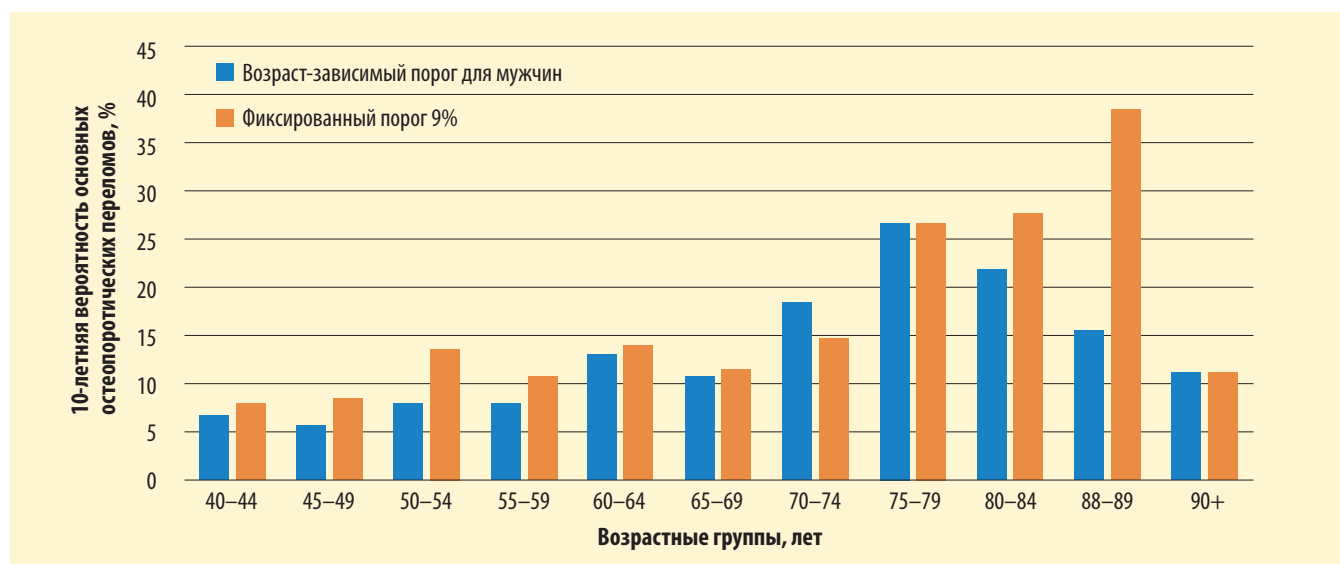


Рис. 4. Доля мужчин, подлежащих лечению остеопороза, при использовании возраст-зависимого порога вероятности основных остеопорозных переломов, разработанного для мужчин, и фиксированного порога 9% (данные Невской когорты)

Фиксированные пороги вмешательства

Как следует из таблицы 5, применение фиксированных порогов (9% и 10%) и разработанного для мужчин возраст-зависимого порога давало очень похожие результаты, но при использовании порога 10% во всех возрастных группах выявлялось меньше пациентов, чем при пороге 9%. На рисунке 4 на примере Невской когорты приведено сравнение доли мужчин, нуждающихся в терапии, определявшейся с помощью «мужского» возраст-зависимого порога по ООП и фиксированного порога 9%. Фиксированный порог в 9% выявил даже больше пациентов для лечения в более старшем возрасте, чем возраст-зависимый.

Представленные расчеты были предложены членам экспертной группы для обсуждения на первом раунде Делфи-голосования. Как указывалось выше, иные варианты порогов вмешательства не были предложены. Также не поступило запросов на дополнительный анализ выборок.

Результаты Делфи-голосования

Консенсус был достигнут на втором раунде голосования, результаты приведены в таблице 6. Наивысший рейтинг среди экспертов получил фиксированный порог 9% при подсчете 10-летней вероятности ООП. На втором месте был возраст-зависимый порог вмешательства на основе подсчета 10-летней вероятности ППОБК. Самые низкие рейтинги были у возраст-зависимого порога вмешательства, разработанного для женщин, и у фиксированного порога 10%. Критерии согласия были достигнуты только у фиксированного порога 9%: 88,9% экспертов оценили этот порог на 7 баллов и более по шкале Лайкерта. У этого же порога был самым низким коэффициент вариации.

В комментариях при голосовании (суммированы в таблице 7) эксперты отмечали неудобство использования в практике возраст-зависимых порогов, а также давали положительную оценку тем порогам, при которых доля мужчин, нуждающихся в лечении, приближалась к популяционным данным, а также повышалась с возрастом.

Таблица 6. Результаты Делфи-голосования по порогам вмешательства при подсчете FRAX для мужчин Российской Федерации

Вариант порога вмешательства	Рейтинг по шкале Лайкерта (баллы), M±σ	Процент согласия, %	Коэффициент вариации, %
Возраст-зависимый порог на основе 10-летнего риска ООП, разработанный для женщин (существующая практика)	3,56±3,3	27,8	92,7
Возраст-зависимый порог на основе 10-летнего риска ООП, разработанный для мужчин	4,89±2,7	33,3	55,2
Возраст-зависимый порог по 10-летнему риску ППОБК, разработанный для мужчин	6,56±2,4	61,1	36,6
Фиксированный порог 9% на основе 10-летнего риска ООП	7,72±1,6	88,9	20,7
Фиксированный порог 10% на основе 10-летнего риска ООП	3,33±2,4	11,1	72,1

Примечание: ООП – основные остеопорозные переломы (переломы позвонков, проксимального отдела бедренной кости, проксимального отдела плечевой кости и дистального отдела предплечья); ППОБК – перелом проксимального отдела бедренной кости

Таблица 7. Комментарии экспертов к различным порогам вмешательства

Порог вмешательства	Аргументы «За»	Аргументы «Против»
Возраст-зависимый порог вмешательства на основе 10-летнего риска основных остеопорозных переломов, разработанный для женщин (существующая практика)	Уменьшить низкую чувствительность этого порога поможет применение его в рамках клинических рекомендаций (учет ранее перенесенных переломов бедра, тел позвонков или множественных переломов, а также T-критерия –2,5 и ниже)	Показал крайне низкую выявляемость мужчин с высоким риском переломов
	Известен большинству врачей	Недостаточно идентифицирует мужчин с предшествующими переломами в анамнезе Неудобен при проведении скрининга в первичной сети
Возраст-зависимый порог вмешательства на основе 10-летнего риска основных остеопорозных переломов, разработанный для мужчин	Возраст оказывает значительное влияние на риск развития переломов как у женщин, так и мужчин	Близок к фиксированному порогу 9% , но для использования в клинической практике неудобен Недостаточно исследован
		Поскольку кривая имеет пологую форму, может быть упрощен путем использования фиксированного порога вмешательства
Фиксированный порог 9%	Выявляет от 13 до 19,5% мужчин популяции как имеющих высокий риск, что соответствует популяционным данным по распространенности остеопороза у российских мужчин	Недостаточно исследован
	Доля выявленных пациентов с высоким риском растет с возрастом	Имеет тренд к гипердиагностике лиц с высоким риском переломов в возрасте старше 75 лет
	По данным эксперта, неплохо выявляет высокий риск у пациентов с переломами в анамнезе	
Фиксированный порог 10%	Прост для запоминания, удобен в использовании, что особенно актуально при применении в первичном звене здравоохранения	
	Удобен для запоминания	Выявляет меньше мужчин как имеющих высокий риск переломов по сравнению с фиксированным порогом 9% Более правильно использовать рассчитанную, а не округленную точку вмешательства
Возраст-зависимый порог по 10-летнему риску перелома проксимального отдела бедренной кости, рассчитанный для мужчин	Хорошо выявляет пациентов с высоким риском переломов, доля которых растет с возрастом	Практическому врачу график использовать сложнее, чем одну цифру
	Учитывая наибольшую актуальность перелома бедренной кости для пациента и системы здравоохранения, а также рост частоты переломов данной локализации с возрастом, представляет наибольший интерес в фармакоэкономическом выражении	Уступает фиксированному порогу 9% по числу выявленных пациентов с высоким риском и простоте использования
	Показывает наилучшую чувствительность у мужчин пожилого возраста (старше 70 лет)	Не выявляет высокий риск перелома среди молодых мужчин
	Выявляет максимальное число пациентов в группах молодого возраста (40–60 лет) по сравнению с другими порогам, что важно с учетом эпидемиологии переломов проксимального отдела бедра в группе молодого возраста у мужчин	При применении у лиц старших возрастных групп будет иметь место слишком большой процент высокого риска переломов, сопровождающийся гипердиагностикой
		Сложен для восприятия и оценки индивидуального риска в связи с наличием дробных пороговых показателей Подобный критерий должен быть предложен тогда и для женщин Недостаточно исследован

Обсуждение

Эпидемиология ОП и переломов у мужчин отличается от таковой у женщин — распространенность ОП и инцидентность переломов у них меньше [19]. Между тем, при решении вопроса о назначении терапии ОП на основании подсчета FRAX у мужчин принято использовать тот же порог вмешательства, что и у женщин. Такая рекомендация основана на экономическом анализе, показавшем одинаковую эффективность затрат при определенном пороге вмешательства у мужчин и женщин. Однако не всегда экономическая эффективность технологии, в частности определенного порога вмешательства при ОП, означает ее клиническую целесообразность [20]. Поэтому рекомендуется сначала оценить технологию клинически, после чего уже проводить фармако-экономический анализ [21].

Поводом для разработки «мужского» порога вмешательства для РФ послужили работы, которые показали низкую долю мужчин, нуждающихся в лечении ОП, которая определялась на основании подсчета 10-летней вероятности ООП и оценки результата по порогу, разработанному для женщин РФ. Так, например, в Невской когорте на основании подсчета FRAX лишь 1,3% мужчин имели показания для начала лечения, при этом доля мужчин с высоким риском переломов была практически одинаковой во всех возрастных группах от 40 до 90 лет [12].

Для голосования с целью достижения консенсуса по оптимальному порогу вмешательства для мужчин РФ экспертам были предложены пять порогов вмешательства. При выборе определенного порога в комментариях эксперты отмечали, что оптимальным они считали порог, при котором частота мужчин, нуждающихся в лечении ОП, приближается к распространенности ОП в российской популяции. Кроме того, порог должен выявлять больше мужчин в более старших возрастных группах. Такой подход применялся E. McCloskey и соавт. [22] при разработке гибридного порога вмешательства для женщин в постменопаузе.

Анализируемые выборки различались по возрасту включенных мужчин, что объясняет некоторые различия: доля мужчин, нуждающихся в лечении, была выше в более старшей по возрасту выборке «Остеоскрининг-Россия» и ниже — в выборке ЭССЕ-РФ, в которую включались мужчины в возрасте до 70 лет. Между тем, основные закономерности были одинаковыми во всех трех выборках.

В отличие от «женского» порога вмешательства, «мужской» возраст-зависимый порог вмешательства по ООП, разработанный по аналогии с женским, выявлял больше мужчин как имеющих высокий риск переломов, но он имеет явно монотонную кривую вокруг цифры 9%, поэтому большинство экспертов поддержало фиксированный порог 9%. Этот порог выявляет достаточную долю мужчин как кандидатов на лечение ОП (от 12 до 20%), и их доля увеличивается с возрастом. Эксперты также подчеркивали, что фиксированный порог легче запом-

нить и использовать. Порог в 10% был отвергнут большинством, поскольку доля выявляемых пациентов значительно ниже, чем при пороге 9%.

«Мужской» возраст-зависимый порог вмешательства на основе подсчета 10-летней вероятности ППОБК также получил довольно высокую оценку в рейтинге, хотя и не достигнувшую критериев консенсуса. Экспертами отмечено, что этот порог выявляет достаточно пациентов с высоким риском переломов, доля которых растет с возрастом. В его поддержку также высказано мнение о том, что именно ППОБК имеет наибольшую актуальность для пациента и системы здравоохранения. По сравнению с другими порогом этот выявляет больше мужчин молодого возраста (50–70 лет), что важно с учетом эпидемиологии ППОБК в молодой группе у мужчин в РФ (инцидентность преобладает над инцидентностью у женщин) [23].

Как указывалось выше, в отличие от «женского» порога вмешательства на основе 10-летнего риска ООП, такой же порог у мужчин не имеет тенденции к повышению в более старших возрастных группах. Это подчеркивает преобладание с возрастом риска смерти над риском переломов у российских мужчин. Ожидаемая продолжительность жизни у российских мужчин существенно ниже, чем у женщин: в 2022 г. она составила соответственно 67,62 против 78,15 года [24]. Поскольку при построении модели FRAX учитывается не только эпидемиология переломов, но и ожидаемая продолжительность жизни, у российских мужчин в довольно раннем возрасте риск смерти начинает преобладать над риском переломов, что и отражается в низких цифрах 10-летней вероятности переломов.

В качестве важного аргумента против вновь предложенных порогов вмешательства эксперты приводили факт отсутствия данных по их фармакоэкономическому анализу.

Таким образом, консенсус экспертов Российской ассоциации по ОП для выявления российских мужчин, нуждающихся в терапии ОП, в качестве наиболее перспективного порога вмешательства при подсчете 10-летней вероятности ООП по калькулятору FRAX выбрал фиксированный порог 9%. Возраст-зависимый порог вмешательства при подсчете 10-летней вероятности ППОБК занял второе место. В качестве следующего этапа адаптации нового порога вмешательства будет проведен фармакоэкономический анализ.

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

- Lesnyak O, Zakroyeva A, Babalyan V, Cazac V, Gabdulina G, Ismailov S, et al. FRAX-based intervention thresholds in eight Eurasian countries: Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, Moldova, the Russian Federation, and Uzbekistan. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):87. doi: 10.1007/s11657-021-00962-1
- Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Гребенникова ТА, Канис JA, Пигарова ЕА, Родионова СС, и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии.* 2020;23(2):4-21. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Grebennikova TA, Kanis JA, Pigarova EA, Rodionova SS, et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(2):4-21 (In Russ.). doi: 10.14341/osteol2710
- Лесняк ОМ, Гладкова ЕН, Ершова ОБ, Скрипникова ИА, Аношенкова ОН, Ахвердян ЮР, и др. Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмеша-

- тельства использовать и как? *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):626-635. [Lesnyak OM, Gladkova EN, Ershova OB, Skripnikova IA, Anoshenkova ON, Akhverdyan YuR, et al. The ten-year probability of fractures with the FRAX tool: which threshold for intervention to be used and how? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):626-635 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-626-635
4. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX. *Медицинский совет*. 2017;(1S):103-107. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the Russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Medical Council*. 2017;(1S):103-107 (In Russ.)].
 5. Беневоленская ЛИ (ред.). Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ Москва. Лаборатория знаний;2003. [Benevolenskaya LI (ed.). Guide to osteoporosis. Moscow:BINOM Moskva Laboratoriya znaniy;2003 (In Russ.)].
 6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: A study based on data from Sweden. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):6-14. doi: 10.1007/s00198-004-1623-4
 7. Marques A, Lourenço Ó, Ortsäter G, Borgström F, Kanis JA, da Silva JA. Cost-effectiveness of intervention thresholds for the treatment of osteoporosis based on FRAX® in Portugal. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(2):131-141. doi: 10.1007/s00223-016-0132-8
 8. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int*. 2012;23(11):2579-2589. doi: 10.1007/s00198-011-1869-6
 9. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5
 10. Gladkova EN, Ходырев ВН, Лесняк ОМ. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):643-649. [Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. An epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):643-649 (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649
 11. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239-2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3
 12. Gladkova EN, Танаев ВГ, Лесняк ОМ, Забежинская ИВ, Илюшин ЮМ, Колбин МЮ. Эффективность скрининга на выявление пациентов с остеопорозом/высоким риском переломов в условиях первичной медико-санитарной помощи. *Остеопороз и остеопатии*. 2022;25(1):14-22. [Gladkova EN, Tanaev VG, Lesnyak OM, Zabezhinskaya IV, Iluysin YuM, Kolbin MYu. The effectiveness of screening to identify patients with osteoporosis/high risk of fractures in primary health care. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2022;25(1):14-22 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteol2946
 13. Skripnikova IA, Myagkova MA, Shalnova SA, Vygodin VA, Balanova YA, Kiselev AR, et al. Epidemiology of risk factors and estimating 10-year probability of osteoporotic fractures in the Russian Federation. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):62. doi: 10.1007/s11657-022-01093-x
 14. Баранова ИА, Сулейманова АК, Захарова ВВ. Диагностика остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. *Пульмонология*. 2021;31(3):338-347. [Baranova IA, Suleymanova AK, Zakharova VV. Diagnosis of osteoporosis in COPD patients: Estimation of the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (FRAX), and dual-energy X-ray absorptiometry. *Pulmonologiya*. 2021;31(3):338-347 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-338-347
 15. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34. [Scientific and organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013;16(6):25-34 (In Russ.)].
 16. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32(4):1008-1015.
 17. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Pract Assess Res Evaluat*. 2007; 12:10. doi: 10.7275/pdz9-th90
 18. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту. [Federal State Statistics Service. The population of the Russian Federation by gender and age. (In Russ)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> (Accessed: 01 March 2023).
 19. Holey EA, Feeley JL, Dixon J, Whittaker VJ. An exploration of the use of simple statistics to measure consensus and stability in Delphi studies. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 52. doi: 10.1186/1471-2288-7-52
 20. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV; Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z
 21. Harvey NC, McCloskey E, Kanis JA, Compston J, Cooper C. Cost-effective but clinically inappropriate: New NICE intervention thresholds in osteoporosis (Technology Appraisal 464). *Osteoporos Int*. 2018;29(7):1511-1513. doi: 10.1007/s00198-018-4505-x
 22. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, Harvey N, Odén A, Cooper A, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds – An exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2091-2099. doi: 10.1007/s00198-015-3176-0
 23. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012; 7:67-73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3
 24. Life Expectancy of the World Population. URL: <https://www.worldometers.info/demographics/life-expectancy> (Accessed: 01 March 2023).

Гладкова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-6941>
 Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>
 Скрипникова И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>
 Мягкова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0897-3811>
 Баранова И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>
 Белая Ж.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>
 Белова К.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-1567>
 Евстигнеева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4010-1888>
 Ершова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>

Заводовский Б.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>
 Косматова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>
 Оттева Э.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>
 Полякова Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>
 Сувордова Л.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>
 Сулейманова А.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-0370>
 Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>
 Цориев Т.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9074-2291>
 Лесняк О.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом: опыт 6-летнего применения

Г.М. Тарасова, Б.С. Белов, Т.М. Решетняк, М.В. Черкасова

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: Тарасова
Галина Михайловна,
tarasovagm@gmail.com
Contacts: Galina Tarasova,
tarasovagm@gmail.com

Поступила 30.01.2023
Принята 26.04.2023

Инфекции остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с иммуновосприимчивыми ревматическими заболеваниями.

Цель работы — изучение эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материалы и методы. В исследование включен 91 пациент: 78 — с СКВ, 18 (23%) из них с вторичным АФС, 13 — с первичным. 85 пациентов получали иммуносупрессивную терапию, в т. ч. 30 — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП); 23 — антикоагулянты. ППВ-23 вводили подкожно; пациенты наблюдались в течение года после вакцинации.

Результаты. Местные реакции наблюдались у 49% больных СКВ с вторичным АФС и у 23% больных с первичным. Общие реакции отмечались в единичных случаях, были кратковременными и не требовали дополнительных назначений. За период наблюдения не выявлено обострений СКВ, рецидивов тромбоза и тромбоэмболии, связанных с вакцинацией; не зарегистрировано развития новых аутоиммунных заболеваний. 10 (13%) пациентов с СКВ иммунизированы на фоне высокой активности заболевания, нежелательные реакции не зафиксированы. У части больных в течение года наблюдалось транзитное повышение уровня антител к ДНК и антинуклеарного фактора без признаков обострения заболевания. 56% пациентов с СКВ и вторичным АФС и 15,4% с первичным АФС явились «ответчиками» на вакцину. Не выявлено негативного влияния на иммунный ответ дозы глюкокортикоидов ≥ 10 мг/сут., возраста, длительности и активности заболевания. На фоне терапии ГИБП полноценный вакцинальный ответ регистрировали статистически значимо реже, чем при стандартной терапии (в 38% и 67,4% случаев соответственно; $p=0,01$). После вакцинации отмечено статистически значимое уменьшение числа инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП; $p=0,0001$), в т. ч. внебольничной пневмонии (ПН; $p=0,03$) и острого бронхита ($p=0,04$), а также ЛОР-инфекций ($p=0,001$). На фоне терапии ритуксимабом (РТМ) наблюдалось большее количество ИНДП, чем при назначении белимумаба (БЛМ), в основном за счет ПН. После вакцинации у пациентов, получавших РТМ, уменьшилось число ИНДП в целом ($p=0,008$) и ПН в частности ($p=0,03$); на фоне терапии БЛМ регистрировались единичные случаи ИНДП и ЛОР-инфекций. У 30 больных СКВ клинический эффект вакцинации сохранялся в течение 4–6 лет, при этом иммуногенность снизилась до 18%.

Заключение. Показаны безопасность, достаточная иммуногенность и клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ и АФС. Применение ГИБП снижает вакцинальный ответ. Иммунизация, выполненная до начала или на фоне терапии ГИБП длительностью < 1 года, повышает число ответивших на вакцину.

Ключевые слова: вакцинация, инфекции, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Тарасова ГМ, Белов БС, Решетняк ТМ, Черкасова МВ. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом: опыт 6-летнего применения. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):330–338.

VACCINATION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: EXPERIENCE OF 6 YEARS OF USE

Galina M. Tarasova, Boris S. Belov, Tatiana M. Reshetnyak, Mariya V. Cherkasova

Infections remain one of the main causes of morbidity and mortality in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases.

Objective — to study the efficacy, immunogenicity and safety of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Materials and methods. 91 patients were included in the study: 78 with SLE, of which 18 (23%) — with secondary APS, 13 — with primary APS. 85 patients received immunosuppressive therapy, including 30 — genetically engineered biological drugs (bDMARD); 23 — anticoagulants. PPV-23 was administered subcutaneously, patients were observed for a year after vaccination.

Results. Local reactions were observed in 49% of patients with SLE and secondary APS, in 23% of patients with primary APS. General reactions were noted in isolated cases, were short-term and did not require additional prescriptions. During the follow-up period, no exacerbations of SLE, relapses of thrombosis and thromboembolism associated with vaccination were detected; no development of new autoimmune diseases was registered. 10 (13%) patients with SLE were immunized against the background of high activity of the disease, no adverse reactions were recorded. In some patients, a transient increase in a-DNA and ANF was observed during the year without signs of exacerbation of the disease. 56% of patients with SLE and secondary APS, 15.4% with primary APS were “responders” to the vaccine. There was no negative effect on the immune response of the dose of GC > 10 mg/day, age, duration and activity of the disease. With the treatment of bDMARD, a full-fledged vaccine response was recorded much less frequently

than with standard therapy (38% and 67.4%, respectively; $p=0.01$). After vaccination, there was a significant decrease in the number of lower respiratory tract infections (LRTI) ($p=0.0001$), including community-acquired pneumonia (PN) ($p=0.03$) and acute bronchitis ($p=0.04$), ENT infections ($p=0.001$). In the treatment of rituximab (RTM), compared with belimumab (BLM), a greater number of LRTI was observed, mainly due to PN. After vaccination on RTM therapy, the number of INDP in general ($p=0.008$) and PN in particular ($p=0.03$) decreased, isolated cases of LRTI and ENT organs were recorded on BLM therapy. Within 4–6 years after vaccination, 30 patients with SLE retained the clinical effect of vaccination, while immunogenicity decreased to 18%.

Conclusion. Safety, sufficient immunogenicity, and clinical efficacy of PPV-23 in patients with SLE and APS have been shown. The use of bDMARD reduces the vaccine response. Immunization performed prior to or during treatment with bDMARD lasting <1 year increases the number of vaccine responders.

Key words: vaccination, infections, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, immunosuppressive therapy

For citation: Tarasova GM, Belov BS, Reshetnyak TM, Cherkasova MV. Vaccination of pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: experience of 6 years of use. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):330–338 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-330-338

Вследствие негативного воздействия длительной иммуносупрессии инфекции остаются важной составляющей коморбидности и одной из основных причин смертности пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в целом и системной красной волчанкой (СКВ) в частности [1].

Серьезной проблемой, с которой сталкиваются лечащие врачи, является разграничение проявлений инфекции и обострения СКВ, поскольку инфекции могут имитировать активность заболевания, а проведение активной иммуносупрессивной терапии для лечения тяжелых обострений СКВ может иметь катастрофические осложнения у пациентов с активной инфекцией [2–5].

Streptococcus pneumoniae (пневмококк), грамположительный α -гемолитический аэробный диплококк, формирующий капсулу, является наиболее частой причиной внебольничной пневмонии (ПН), бактериального менингита, бактериемии и среднего отита, значимой причиной синусита, септического артрита, остеомиелита, перитонита и эндокардита. Пневмококк часто вызывает вторичные инфекции у людей, инфицированных респираторными вирусами, увеличивая риск госпитализации и смерти.

У больных с СКВ относительный риск пневмококковой ПН по сравнению со здоровым контролем составляет 4,3 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 3,8–4,7), а при ее развитии имеется повышенный риск тяжелых осложнений, таких как шок, бактериемия [6, 7].

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС), чаще при вторичной форме, также получают иммуносупрессивную терапию, а течение заболевания может осложняться тромбозом тромбозом, в том числе тромбозом легочной артерии с развитием вторичной ПН, при которой роль пневмококка также актуальна.

Пневмококковая вакцинация представляет собой одно из самых безопасных и эффективных средств борьбы с тяжелыми респираторными инфекциями. Предшествующая вакцинация, даже при условии развития пневмококковой ПН, связана с более низким риском бактериемии, более быстрым разрешением симптомов и более коротким пребыванием в стационаре [8, 9]. Согласно рекомендациям экспертов Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), иммунизация пневмококковыми вакцинами показана всем пациентам с ИВРЗ [10, 11].

Цель работы – изучение эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.

Материалы и методы

В исследование включен 91 пациент: 78 – с СКВ, из них 18 (23%) с вторичным АФС, женщин – 69, мужчин – 9, возраст – от 19 до 68 лет; 13 – с первичным АФС, женщин – 9, мужчин – 4, возраст – от 25 до 64 лет. Срок наблюдения варьировал от 12 мес. до 6 лет. Все больные СКВ соответствовали диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г. и критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR 2012 г. [12]. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)¹ [13]. Все пациенты с АФС соответствовали диагностическим критериям 2006 г. [14]. Длительность заболевания у пациентов с СКВ и вторичным АФС варьировала от 9 мес. до 42 лет; у пациентов с первичным АФС – от 9 мес. до 26 лет. Активность СКВ на момент вакцинации была следующей: у 10 (13%) пациентов с СКВ – высокая, у 19 (24%) – средняя, у 42 (54%) – низкая, у 7 (9%) – ремиссия. Все пациенты с первичным АФС находились в стадии медикаментозной ремиссии.

У 8 (10,8%) пациентов с СКВ на момент включения в исследование антинуклеарный фактор (АНФ) не обнаружен; при этом ранее, в дебюте, и далее, на разных этапах заболевания, АНФ определялся у всех данных больных, и заболевание соответствовало диагностическим критериям СКВ; у 6 из них имелась большая длительность заболевания (в диапазоне от 9 до 20 лет), у всех ранее проводилась активная иммуносупрессивная терапия; у 7 наблюдалась низкая активность СКВ, у 1 – ремиссия заболевания.

74 из 78 пациентов с СКВ и вторичным АФС получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–40 мг/сут., 61 – гидроксихлорохин (ГХ), 39 – цитостатики (ЦС), 29 – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе 16 – ритуксимаб (РТМ), 11 – белимуаб (БЛМ), 2 – сочетание РТМ и БЛМ. 10 из 18 пациентов с вторичным АФС получали антикоагулянты (5 – варфарин, 1 – эноксапарин натрия, 4 – прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК)). Все пациенты с первичным АФС получали антикоагулянты (7 – варфарин, 2 – надропарин, 1 – эноксапарин натрия, 3 – ПОАК); 6 – иммуносупрессивные препараты (3 – ГХ, 1 – ГК+ГХ, 1 – ГК, 1 – РТМ+ГК+ГХ; доза ГК варьировала от 1,25 до 5 мг/сут.).

¹ По индексу SLEDAI-2K выделяют следующие степени активности СКВ: 0 баллов – ремиссия; 1–5 баллов – низкая активность; 6–10 баллов – средняя активность; 11–19 баллов – высокая активность; >20 баллов – очень высокая активность.

Таблица 1. Показания к вакцинации при высокой активности системной красной волчанки (n=10)

Показания к вакцинации	n	SLEDAI-2K
Терапия ЦФ +		
– частые инфекции верхних дыхательных путей	1	14
– рецидивирующий бронхит	1	18
Планируемая терапия РТМ +		
– рецидивирующий бронхит	2	14; 15
– повторные пневмонии	1	14
Терапия РТМ + частые инфекции верхних дыхательных путей	3	12; 14; 12
Лечение РТМ или БЛМ в анамнезе +		
– частые инфекции верхних дыхательных путей	1	13
– повторные пневмонии	1	12

Примечание: SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ЦФ – циклофосфан; РТМ – ритуксимаб; БЛМ – белимумаб

10 (13%) пациентов с СКВ (3 из них – с вторичным АФС) были иммунизированы на фоне высокой активности заболевания. В таблице 1 представлены состояния, которые послужили показанием к вакцинации у данной группы больных.

ППВ-23 (Пневмо-23, Sanofi Paster, Пневмовакс, MSD) в количестве 0,5 мл (1 доза) вводили подкожно. В течение года пациенты были обследованы на 4 визитах, во время которых проводились клинические и лабораторные исследования, включая общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определялся уровень общего белка, мочевины, креатинина), иммунологический анализ крови с определением содержания АНФ Нер-2, антител к ДНК (а-ДНК), С3-, С4-компонентов комплемента, криоглобулинов, ревматоидного фактора (РФ), оценивалась концентрация антител к полисахаридам

клеточной стенки *S. pneumoniae* (АТП) в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ PCP Ig2 (The Binding Site Ltd, Великобритания). При более чем двукратном повышении концентрации защитных АТП пациент расценивался как «ответчик» на вакцину.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Применялись традиционные методы описательной статистики. Для сравнения качественных переменных использовался точный тест Фишера, для сравнения количественных – t-тест, тест Уилкоксона или Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения.

Результаты исследования

Безопасность. У 36 (46%) пациентов с СКВ вакцинальные реакции отсутствовали, у 38 (49%) отмечались местные реакции легкой и средней степени выраженности, у 3 (3,8%) – незначимые общие реакции (у 1 – общая слабость, у 2 – легкая диарея в течение 1 суток). У 1 (1,3%) пациентки развилась гиперергическая реакция по типу феномена Артюса; симптомы были купированы в течение недели на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно. При первичном АФС местные реакции легкой степени выраженности отмечены у 3 (23%) больных. У 2 из них наблюдались легкие общие симптомы в день вакцинации («ломота» в мышцах; головная боль и небольшой озноб).

У пациентов с СКВ и АФС за период наблюдения не выявлено ни одного случая обострения заболевания в ближайшие 2–3 мес. после вакцинации; не отмечено рецидивов тромбоза и тромбоземболии при АФС в первые 6 мес. после вакцинации; не зарегистрировано развития новых аутоиммунных заболеваний за весь период наблюдения.

В целом после вакцинации на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии у пациентов с СКВ

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей активности системной красной волчанки и индекса SLEDAI-2K в течение года после вакцинации

Показатели	Исходно	Через 1-2 мес. после вакцинации	Через 12 мес. после вакцинации	p
	1	2	3	
а-ДНК (Ме/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма <20 Ме/мл)	27,5 [5,9; 80,0] n=75	26,3 [7,8; 51,5] n=69	18,7 [7,8; 51,8] n=69	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,2$
С3 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,9–1,8 г/л)	0,90 [0,76; 1,08] n=74	0,97 [0,82; 1,11] n=67	0,92 [0,80; 1,07] n=68	$p_{1-2}=0,21$ $p_{1-3}=0,43$
С4 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,1–0,4 г/л)	0,15 [0,10; 0,20] n=74	0,16 [0,13; 0,20] n=67	0,17 [0,11; 0,195] n=68	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=1,0$
Криоглобулины (+), % (n)	7,1 % (5 из 70)	6,0 % (4 из 67)	10,3 % (7 из 68)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,4$
АНФ Нер-2 ≤1/80, % (n)	10,8 % (8 из 74)	9,0 % (6 из 67)	14,7 % (10 из 68)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,3$
АНФ Нер-2 1/160–1/320, % (n)	32,4 % (24 из 74)	34,3 % (23 из 67)	30,9 % (21 из 68)	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,5$
АНФ Нер-2 >1/640, % (n)	56,8 % (42 из 74)	56,7 % (38 из 67)	54,4 % (37 из 68)	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,5$
РФ (+), % (n)	9,9 % (7 из 71)	7,5 % (5 из 67)	11,3 % (8 из 71)	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,5$
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 6]	2 [2; 4]	2 [2; 4]	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$

Примечание: а-ДНК – антитела к ДНК; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

и вторичным АФС к году наблюдения не было отмечено отрицательной динамики иммунологических показателей. Напротив, наблюдалась тенденция к снижению уровня а-ДНК, повышению содержания С3 и С4. Исходно и через год после вакцинации практически не изменилось соотношение негативных по АНФ больных (10,8% и 14,7% соответственно), пациентов со средними (32,4% и 30,9% соответственно) и высокими титрами АНФ (56,8% и 54,4% соответственно) (табл. 2).

Частота выявления криоглобулинемии за период наблюдения статистически значимо не менялась. У 2 пациентов через год был выявлен низкий уровень криоглобулинов (+1) при исходном их отсутствии, признаков обострения СКВ не наблюдалось. У 1 пациентки через 12 мес. после вакцинации уровень криоглобулинов повысился с +1 до +3, у остальных 6 регистрировались низкие (+1) значения. Во всех 7 случаях наблюдалась низкая активность заболевания.

У 2 пациенток с низкой активностью СКВ, исходно негативных по РФ после вакцинации, отмечено повышение уровня РФ до 19,6 и 26,1 МЕ/мл соответственно (норма <9,5 МЕ/мл). У большинства больных имелись низкие значения РФ – в диапазоне от 12 до 55 МЕ/мл. В двух случаях до и после вакцинации выявлялись высокие концентрации РФ (от 80 до 158 МЕ/мл); исходно у этих больных регистрировалась средняя активность заболевания, через год – низкая.

В первые 1–3 мес. после вакцинации у 5 (7,2%) больных отмечено статистически значимое (более чем на 50% по сравнению с исходным), транзиторное нарастание концентрации а-ДНК; у 6 (7,5%) – транзиторное повышение титров АНФ (в 2 раза и более по сравнению с исходным); у 1 из этих пациентов наблюдалось сочетанное повышение содержания а-ДНК и АНФ; у всех отсутствовали признаки обострения заболевания. К 12 мес. наблюдения у 6 пациентов имелось статистически значимое нарастание концентрации а-ДНК (у 1 – с признаками умеренного обострения), у 9 – повышение титра АНФ, без обострения заболевания.

Через год после начала наблюдения на фоне проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение

индекса SLEDAI-2К, что может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния вакцинации на активность СКВ у большинства иммунизированных больных.

В течение года у 7 больных зарегистрировано умеренно выраженное обострение СКВ, по срокам не связанное с введением вакцины (через 3,5–12 мес. после вакцинации). Во всех случаях были выявлены иные, не ассоциированные с вакцинацией, причины обострения (снижение дозы ГК – у 5, психологический стресс – у 1, недостаточная терапия – у 1). У всех больных обострение купировалось умеренным повышением дозы ГК.

У 1 пациентки с СКВ и вторичным АФС через 6,5 мес. после вакцинации на фоне отмены варфарина развился катетер-ассоциированный венозный тромбоз, который разрешился после удаления катетера и возобновления терапии антикоагулянтами.

У 10 пациентов с СКВ (3 из них – с вторичным АФС), которые были иммунизированы на фоне высокой активности заболевания, не отмечено более выраженных поствакцинальных реакций или ухудшения течения болезни.

Данные по иммуногенности вакцины получены у 75 пациентов с СКВ (в т. ч. у 17 с вторичным АФС) и 13 пациентов с первичным АФС. В 1-й группе через 1–2 мес. после вакцинации более чем двукратное повышение концентрации защитных АТП отмечено у 49 (71%) больных, через 12 мес. – у 42 (56%); эти пациенты явились «ответчиками» на вакцину. В группах пациентов с СКВ без АФС ($n=58$), с СКВ и вторичным АФС ($n=17$), с первичным АФС ($n=13$) число «ответчиков» составило 32 (55%), 10 (59%) и 2 (15,4%) соответственно.

У пациентов с СКВ и вторичным АФС проанализирована выраженность иммунного ответа в зависимости от различных факторов.

Среди пациентов моложе 50 лет доля «ответчиков» составила 52,2%, среди пациентов старше 50 лет – 50%.

При длительности заболевания <5 лет число «ответчиков» составило 51,7%, от 5 до 10 лет – 64,3%, свыше 10 лет – 56,3%.

По мере нарастания активности заболевания доля «ответчиков» на вакцину увеличивалась (рис. 1).

Влияние терапии на вакцинальный ответ. В группах пациентов, получавших различные дозы ГК, число

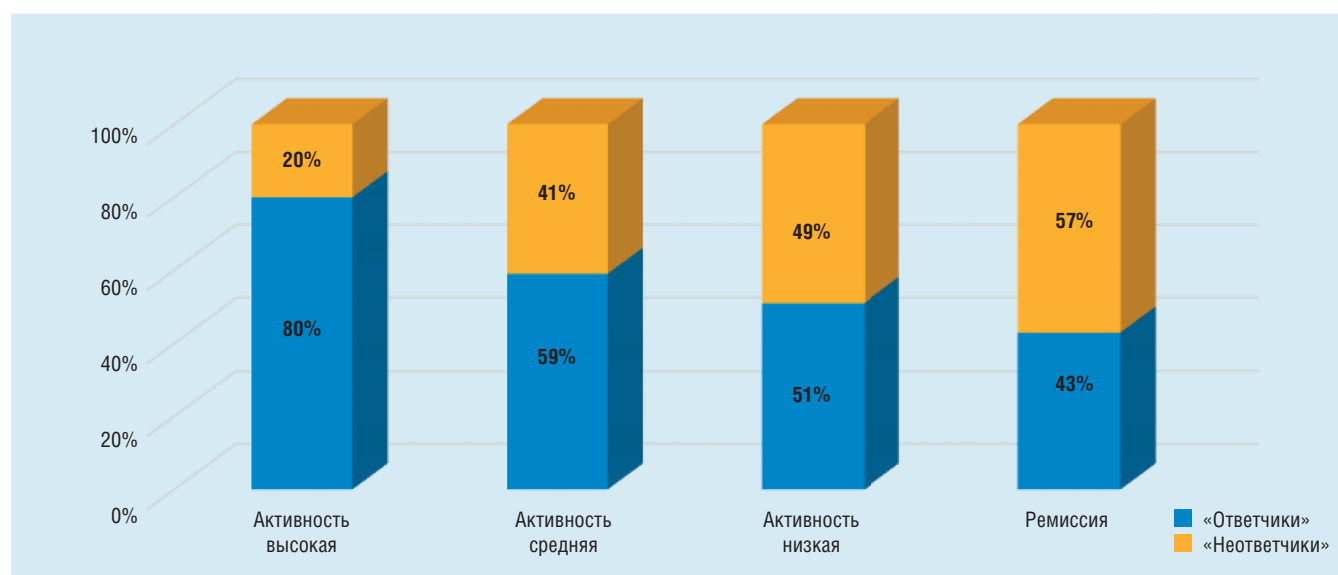


Рис. 1. Вакцинальный ответ при различной активности системной красной волчанки ($n=75$)

«ответчиков» было сопоставимым: при дозе >10 мг/сут. (12,5–40 мг/сут.) – 59%, при <10 мг/сут. – 58%. В подгруппе пациентов (n=23), получавших ГК без ЦС (±ГХ), и подгруппе (n=20) получавших ГК в сочетании с ЦС (±ГХ) доля «ответчиков» также не различалась – 65,2% и 65%.

ГИБП и вакцинальный ответ. Среди 29 пациентов с СКВ и вторичным АФС, получавших анти-В-клеточную терапию, только 38% (n=11) явились «ответчиками» на вакцину. При проведении стандартной терапии (n=46) число «ответчиков» возросло до 67,4% (n=31; p=0,01). Отсутствовали статистически значимые различия по частоте ответа на вакцину при терапии БЛМ и РТМ – 45,5% и 37,5% соответственно (p=0,5). При сочетанной терапии БЛМ и РТМ (n=2) адекватный вакцинальный ответ не сформировался.

Соотношение сроков вакцинации и введения ГИБП. 16 из 29 пациентов, получавших ГИБП, были вакцинированы в адекватные сроки: 5 – за 1–6 мес. до начала лечения ГИБП; 11 – через 4,5–7,5 мес. после последнего введения ГИБП и за 1,5–5 мес. до очередного введения. 13 больных вакцинированы в неадекватные сроки: на фоне непрерывной терапии БЛМ (n=7); с интервалом <4 мес. после предшествующего введения и менее чем за 1 мес. перед очередным введением РТМ или БЛМ (n=6). В 1-й группе «ответчиками» на вакцину явились 8 (50%) пациентов, во 2-й – 3 (23%), однако различия были статистически не значимыми (p>0,05). Максимальное число пациентов с адекватным вакцинальным ответом (60%) наблюдалось среди тех, кто был вакцинирован за 1–6 мес. до начала терапии ГИБП. Если анти-В-клеточная терапия уже проводилась, но длилась менее чем 12 мес. до вакцинации, то доля «ответчиков» снижалась до 46,7%, при длительности терапии ≥12 мес. – до 11%.

Клиническая эффективность

Данные по клинической эффективности вакцинации у больных СКВ (в т. ч. 18 с вторичным АФС) представлены в таблице 2.

В течение года после вакцинации отмечено статистически значимое уменьшение количества всех ИНДП. При этом в течение года не возникло ни одного эпизода повторной ПН, тогда как до вакцинации повторная ПН отмечалась у 8 из 14 больных. Все 4 случая ПН, возникшие в поствакцинальный период, были нетяжелого течения, не требовали госпитализации, у всех пациентов имелись предрасполагающие факторы – анти-В-клеточная терапия с низким вакцинальным ответом (в т. ч. у 1 – ИЗЛ); 4-ая пациентка (без ГИБП) работала воспитателем в детском саду и имела высокий риск инфицирования пневмококком.

После вакцинации число пациентов с бронхитом значительно снизилось, в основном за счет уменьшения числа острых случаев.

Из ЛОР-инфекций чаще всего встречался синусит, частота которого уменьшилась вдвое. После вакцинации у всех пациентов прекратились обострения фарингита и хронического тонзиллита.

До вакцинации ПН у больных с ИЗЛ (28,6%) встречалась несколько чаще, чем у больных без ИЗЛ (17%); после вакцинации при СКВ с ИЗЛ число ПН уменьшилось в 2 раза (с 28,6% до 14,3%), а при СКВ без ИЗЛ – почти в 4 раза (с 17% до 4,3%). Бронхит также чаще осложнял СКВ с ИЗЛ (71%), чем СКВ без ИЗЛ (21%; p=0,01). После вакцинации при ИЗЛ число эпизодов бронхита уменьшилось менее чем в 2 раза (с 71% до 43%), а при СКВ без ИЗЛ – почти в 4 раза (с 21% до 5,7%), что свидетельствует о статистически значимом негативном влиянии ИЗЛ на заболеваемость респираторными

Таблица 2. Респираторные заболевания у больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом до и после вакцинации

Респираторные заболевания	1 год до вакцинации (n=78)		1 год после вакцинации (n=77)		p
	n	%	n	%	
ИЗЛ	7	9%	7	9%	
ИНДП в целом:	34	43,6%	11	14,3%	0,0001
Пневмония:	14	18%	4	5,2%	0,03
– в т. ч. повторная	8		0		
Бронхит:	20	25,6%	7	9%	0,01
– острый бронхит	13	16,7%	5	6,5%	0,04
– обострение хронического бронхита	7	9%	2	2,6%	0,2
Сочетание: бронхит + пневмония	5	6,4%	0		0,07
Инфекции ЛОР-органов:	21	30%	6	7,8%	0,001
Синусит:	11	14,1%	5	6,5%	0,1
– в т. ч. рецидивирующий	1		0		
Фарингит рецидивирующий	5	6,4%	0		0,07
Обострение хронического тонзиллита	4	5,1%	0		0,1
Острый отит	1	1,3%	1	1,3%	
ОРВИ (4 раза в год и чаще)	23	29,5%	2	2,6%	0,000

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

инфекциями у больных данной группы и более сложной их профилактике.

Все ИНДП при СКВ без АФС встречались чаще, чем при СКВ с вторичным АФС и при первичном АФС: в 48,3%, 27,8%, 11,8% случаев соответственно; в основном за счет более частого развития ПН (20%, 11%, 7,7% соответственно). После вакцинации ПН ($n=4$) развивалась только у больных СКВ без АФС.

ЛОР-инфекции до вакцинации чаще наблюдались при СКВ без АФС, чем при СКВ с вторичным АФС и при первичном АФС (в 30%, 16,7%, 23% случаев соответственно). После вакцинации их частота при СКВ без АФС уменьшилась до 10%, а при первичном и вторичном АФС они не выявлялись.

Генно-инженерные биологические препараты и респираторные инфекции

До вакцинации при СКВ и вторичном АФС на фоне стандартной терапии ПН возникла у 13% пациентов, на фоне лечения ГИБП – у 29%; после вакцинации – у 2% ($p=0,09$) и 10% ($p=0,1$) соответственно. Отмечено уменьшение числа всех ИНДП и ЛОР-инфекций.

ОРВИ >4 раз в год на фоне терапии ГИБП наблюдались статистически значимо чаще, чем без нее, – в 45,8% и 22,2% случаев соответственно ($p=0,03$). После вакцинации

практически все больные отметили значительное уменьшение заболеваемости и ослабление симптомов ОРВИ, за исключением двух случаев (2,6%). У 1 из этих пациентов был выявлен вторичный иммунодефицит ($IgG=0,1$), развившийся после активной терапии РТМ и ЦС, которые были отменены за 5 лет до вакцинации; 2-я больная получала циклофосфан. На рисунках 2, 3 представлена заболеваемость респираторными инфекциями пациентов на фоне стандартной терапии и при использовании ГИБП.

Отмечено, что в течение года до вакцинации при использовании РТМ наблюдалось большее количество ИНДП, чем при назначении БЛМ (83% и 30% соответственно; $p=0,03$), в основном за счет ПН (50% и 0% соответственно; $p=0,03$). 7 случаев ПН были зафиксированы на фоне лечения РТМ ($n=6$) и сочетанной терапии РТМ и БЛМ ($n=1$). После вакцинации 3 из 4 зарегистрированных случаев ПН возникли у пациентов, получавших ГИБП: 1 (6,25%) – на фоне лечения РТМ; 1 (9%) – на фоне лечения БЛМ (впервые); 1 (50%) – при сочетанной терапии РТМ и БЛМ. Все 3 пациента были «неответчиками» на вакцину. По другим респираторным инфекциям явных различий не выявлено. После вакцинации на фоне терапии РТМ отмечено статистически значимое уменьшение количества ИНДП в целом ($p=0,008$) и ПН в частности ($p=0,03$), при назначении БЛМ регистрировались лишь единичные случаи ИНДП и инфекций ЛОР-органов.

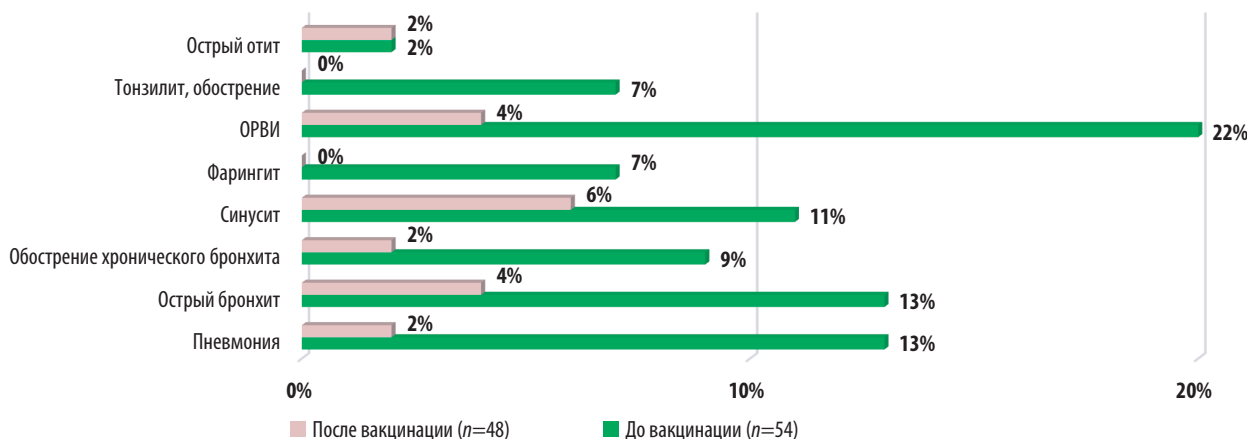


Рис. 2. Респираторные инфекции без терапии генно-инженерными биологическими препаратами до и после вакцинации

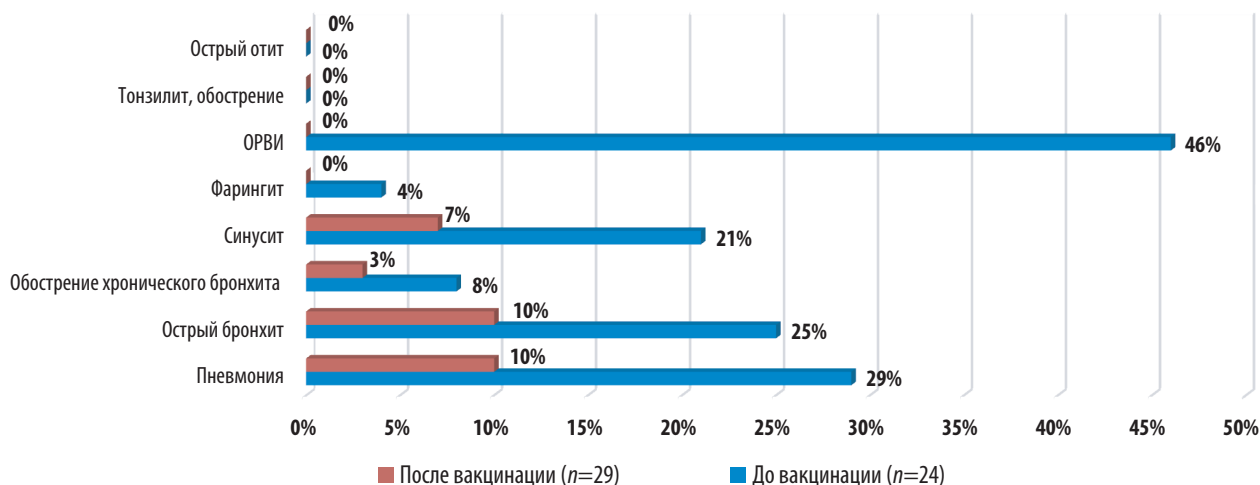


Рис. 3. Респираторные инфекции на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами до и после вакцинации

При анализе заболеваемости респираторными инфекциями среди «ответчиков» и «неответчиков» статистически значимых различий не выявлено.

Отдаленные результаты

30 пациентов с СКВ и вторичным АФС наблюдались в течение 3–6 лет. В течение года до вакцинации ПН была выявлена в этой группе у 16,7% больных, в течение года после вакцинации – у 3,3%, в последующие 3–6 лет ПН не выявлялась. Бронхит до вакцинации возник у 23,3% пациентов, в течение года после вакцинации – у 6,7%, в последующем – у 6,6%, при этом обострения хронического бронхита не регистрировались. У всех больных ОРВИ отмечались 2–3 раза в год. Через 4–6 лет после вакцинации у 18% пациентов сохранялось более чем 2-кратное превышение исходных уровней АТГ, еще у 18% – менее чем 2-кратное превышение. Пациенты с первичным АФС в целом были прослежены в течение 1,5–4 лет после вакцинации, при этом ни одного случая ПН не отмечено.

Обсуждение

В конце прошлого столетия активность заболевания, наряду с инфекцией, была основной причиной смерти пациентов с СКВ. В последние два десятилетия в связи с внедрением новых методов терапии, а также с улучшением оказания медицинской помощи в целом ситуация изменилась. Наиболее частыми причинами смерти при СКВ во всем мире являются инфекции и сердечно-сосудистые заболевания; чаще всего умирают молодые пациенты с частыми повторными госпитализациями и сопутствующими инфекциями [15]. В среднем во всем мире смертность от инфекции при СКВ удерживается на уровне 27–52%, от сердечно-сосудистых заболеваний – на уровне 15–43% [16–19].

В нашем исследовании почти все пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, одна треть – анти-В-клеточные препараты, что явилось основным фактором риска респираторных инфекций [20].

В настоящее время большинство исследователей согласны с тем, что у больных ИВРЗ вакцинация является наиболее надежным методом снижения риска инфекции [21–23]. При этом еще 10 лет назад многие практикующие врачи отказывались от вакцинации из-за опасений вызвать обострение основного заболевания [24]. Вакцинация получает все большее распространение и в основном поддерживается как врачами, так и самими пациентами с ИВРЗ [25–27]. Появляется все больше доказательств безопасности пневмококковых вакцин: они в целом хорошо переносятся, не вызывают обострения заболевания, не приводят к развитию новых аутоиммунных феноменов [28–31].

В нашей группе пациентов не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ и АФС или развития нового аутоиммунного заболевания, связанного с проведенной вакцинацией ППВ-23. Частота местных реакций была несколько выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [28] (48% и 35% соответственно), что может отражать гиперреактивность иммунной системы при СКВ, однако эти реакции были кратковременными и чаще всего не требовали дополнительных назначений. Отсутствие серьезных нежелательных явлений (НЯ) при пневмококковой вакцинации подтверждено в систематическом обзоре за 2018 г. [32].

В нашем исследовании отмечено, что по мере нарастания активности заболевания увеличивалось число больных, адекватно ответивших на вакцину, и самая высокая доля (80%) «ответчиков» наблюдалась при высокой активности СКВ. Данный факт, вероятно, можно объяснить тем, что пациентам с низкой активностью уже была проведена активная иммуносупрессивная терапия, что привело к стабилизации состояния и послужило причиной снижения реактивного ответа, а пациентам с высокой активностью СКВ такая терапия только была инициирована или еще предстояла. К сожалению, в доступной литературе данные о вакцинации при высокой активности СКВ отсутствуют.

Во многих исследованиях отмечено отсутствие значимого влияния ППВ-23 на индекс активности SLEDAI у больных СКВ [33, 34]. У наших пациентов не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, статистически значимого связанного с вакцинацией, а медиана индекса активности SLEDAI-2K через год после начала наблюдения снизилась на 2 балла. Получены данные о возможном транзитном повышении после вакцинации уровня основных маркеров активности СКВ без развития симптомов обострения заболевания, что, вероятно, отражает характерную для СКВ иммунологическую нестабильность.

В нескольких работах сообщалось о недостаточной длительности иммунной защиты после пневмококковой вакцинации при СКВ [32]. У наших пациентов статистически значимое повышение концентрации специфических антител через год сохранялось в 56% случаев. Аналогичные результаты получены другими авторами, исследовавшими иммуногенность ППВ-23 при РА и СКВ [35].

В результате многие авторы делают заключение, что в связи с высоким риском пневмококковой инфекции у больных СКВ, учитывая безопасность и по крайней мере частичную эффективность иммунизации у таких больных, последняя необходима во всех случаях – и желательно до начала иммуносупрессивной терапии [32].

У пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию, полноценный вакцинальный ответ регистрировался значительно реже, чем при стандартном лечении, что соответствует наблюдениям других авторов [36–38]. Отмечено, что наименьшее число «ответчиков» на вакцину (11%) было среди больных, которые до вакцинации получали ГИБП более 1 года; если же терапия ГИБП была инициирована после вакцинации, число «ответчиков» возрастало до 60%. Эти данные соответствуют рекомендации EULAR о предпочтительном проведении вакцинации перед планируемой иммуносупрессией [11].

Эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию в неактивную фазу заболевания [11]. Часть наших пациентов иммунизированы в активную фазу СКВ, при этом ухудшения состояния и развития НЯ не отмечено. Полученные данные позволяют говорить о безопасности вакцинации выполненной, при необходимости, в активную стадию болезни.

До вакцинации все респираторные инфекции на фоне лечения ГИБП встречались в 2 раза чаще, чем при использовании стандартной терапии. Эти результаты согласуются с данными систематического обзора, вышедшего в 2022 г., в котором проведен анализ инфекционных осложнений у больных СКВ на фоне стандартной терапии, лечения БЛМ, РТМ и анифролумабом. По мнению авторов, превентивная вакцинация может уменьшить риск инфекционных осложнений у этих пациентов [39].

У наших пациентов в течение года после вакцинации в целом отмечено статистически значимое уменьшение числа всех ИНДП и инфекций ЛОР-органов; наиболее значимо уменьшилось число ПН. На фоне стандартной терапии наблюдалось шестикратное, при использовании ГИБП – трехкратное уменьшение числа ПН.

По нашим данным, через 4–6 лет оптимальная концентрация защитных АТП после вакцинации сохранялась только у 18% пациентов, но число респираторных инфекций оставалось на низком уровне. На сегодняшний день не известно, в какой степени показатели иммуногенности коррелируют с клинической эффективностью вакцин у больных ИВРЗ. Более того, показано, что корреляции между уровнем поствакцинальных антител и защитой от пневмококковых инфекций значительно варьируют в различных популяциях в зависимости от серотипов возбудителя и локализации инфекций [40]

Несмотря на факты, подтверждающие безопасность и достаточную иммуногенность пневмококковых вакцин, охват пневмококковой вакцинацией больных ИВРЗ низок во всех странах (20–32,2%), что отражает недостаточное выполнение национальных и международных рекомендаций [41–43].

С учетом вышеизложенного, необходимо продолжать работу по широкому информированию врачей и пациентов о необходимости пневмококковой вакцинации и активного ее внедрения в ревматологическую практику.

Выводы

1. Вакцинация ППВ-23 отличается достаточной иммуногенностью и высокой безопасностью у больных СКВ и АФС.

2. При необходимости вакцинация возможна при высокой активности СКВ, без развития НЯ.

3. Анти-В-клеточные препараты статистически значимо снижают иммунный ответ на вакцину. Если иммунизацию проводить до начала терапии ГИБП или при длительности такого лечения <1 года, число ответивших на вакцину значительно возрастает.

4. После вакцинации возможно транзиторное повышение уровня маркеров активности СКВ без развития симптомов обострения заболевания.

5. После вакцинации среди больных, получавших стандартную терапию отмечено шестикратное, а в группе ГИБП – двукратное уменьшение числа ПН, что свидетельствует о необходимости проведения вакцинации до назначения ГИБП.

6. У пациентов с СКВ, получавших различную терапию, после вакцинации отмечено значительное уменьшение частоты всех респираторных инфекций.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственных заданий 1021051402790-6 и 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

- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005;38(7):473–485. doi: 10.1080/08916930500285352
- Dorgham DA, Anwar S, Khaled AS. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021;43(2): 115–118. doi: 10.1016/j.ejr.2020.12.007
- Lu Z, Li J, Ji J, Gu Z, Da Z. Mortality prediction in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary infection. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):1077–1083. doi: 10.1111/1756-185X.13555
- Singh BK, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo*. 2020;72(3):154–169. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1303
- García-Guevara G, Ríos-Corzo R, Díaz-Mora A, López-López M, Hernández-Flores J, Fragoso-Loyo H, et al. Pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus: Epidemiology, microbiology and outcomes. *Lupus*. 2018;27(12):1953–1959. doi: 10.1177/0961203318799207
- Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, The CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: Characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672–676. doi: 10.1191/0961203303lu4520a
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Stratton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
- Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512–1516. doi: 10.1177/0961203314543918
- Mykietiuik A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(7):457–462. doi: 10.1007/s10096-006-0161-8
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216
- 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
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–2686. doi: 10.1002/art.34473
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–291.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Teh CL, Ling GR. Causes and predictors of mortality in hospitalized lupus patient in Sarawak General Hospital, Malaysia. *Lupus*. 2013;22(1):106–111. doi: 10.1177/0961203312465780
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727–734. doi: 10.1177/0961203315627202

17. Moreno-Torres V, Martínez-Urbistondo M, Gutiérrez-Rojas A, Castejón R, Sánchez E, Calderón-Parra J, et al. Impact of severe infections in SLE: An observational study from the Spanish national registry. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000711. doi: 10.1136/lupus-2022-000711
18. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
19. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: Causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043-1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789
20. Danza A, Ruiz-Iratorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: Susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-1294. doi: 10.1177/0961203313493032
21. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Faccio V, Puppo F, Durando P, et al. Vaccine-preventable infections in systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):632-643. doi: 10.1080/21645515.2015.1107685
22. Chiganer EH, Ochi BC, Lessa CF. Influenza and pneumococcal vaccination coverage in Latin American patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional and comparative study. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):46. doi: 10.1186/s42358-021-00197-1
23. Mathian A, Arnaud L, Adoue D, Agard C, Bader-Meunier B, Baudouin V, et al.; le groupe France lupus érythémateux systémique réseau (FLEUR) et les centres de référence et de compétence des lupus et syndromes des antiphospholipides. Prévention des infections au cours du lupus systémique chez l'adulte et l'adolescent : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse de la littérature et de l'avis d'experts [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne*. 2016;37(5):307-320. doi: 10.1016/j.revmed.2016.01.005
24. Millet A, Decaux O, Perlat A, Grosbois B, Jegou P. Systemic lupus erythematosus and vaccination. *Eur J Intern Med*. 2009;20(3):236-241. doi: 10.1016/j.ejim.2008.07.017
25. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax_RA). *Scand J Rheumatol*. 2017;46(6):446-453. doi: 10.1080/03009742.2016.1242774
26. Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015;33(31):3703-3708. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012
27. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, Harris H, Galloway J. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4
28. 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;54(6):674-680. [Naumtseva MS, Belov BS, Alexandrova 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 two-year follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674-680 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
29. Bukhanova D, Sergeeva M, Belov B, Tarasova G, Cherkasova MV, Muraviev Y, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in RA patients: Results of a 4-year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):1060. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1586
30. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, Sergeeva M, Muraviev Y, Lukina G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):336. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
31. Tarasova G, Belov B, Bukhanova D, Cherkasova M, Solovyev S, Aseeva E, et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: The relationship of immunogenicity with therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):785-786. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
32. Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, Watad S, Mahroum N, Damiani G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):73-92. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.002
33. Pugès M, Biscay P, Barnetche T, Truchetet MÉ, Richez C, Seneschal J, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1664-1672. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
34. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159. doi: 10.4414/sm.w.2015.14159
35. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):147-153. doi: 10.1086/338043
36. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-1026. doi: 10.1002/acr.22246
37. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358
38. Binder M, Otto F, Mertelsmann R, Veelken H, Trepel M. The epitope recognized by rituximab. *Blood*. 2006;108(6):1975-1978. doi: 10.1182/blood-2006-04-014639
39. Steiger S, Ehreiser L, Anders J, Anders HJ. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Front Immunol*. 2022;13:999704. doi: 10.3389/fimmu.2022.999704
40. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055-1065. doi: 10.1128/CVI.00131-10
41. Chehab G, Richter JG, Brinks R, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Schneider M. Vaccination coverage in systemic lupus erythematosus—a cross-sectional analysis of the German long-term study (LuLa cohort). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1439-1447. doi: 10.1093/rheumatology/key120
42. Sulis G, Rodrigue V, Wolfson C, McMillan JM, Kirkland SA, Andrew MK, et al. Pneumococcal vaccination uptake and missed opportunities for vaccination among Canadian adults: A cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *PLoS One*. 2022;17(10):e0275923. doi: 10.1371/journal.pone.0275923
43. Peng L, Wang Y, Zhao L, Chen T, Huang A. Severe pneumonia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(7):735-742. doi: 10.1177/0961203320922609

Тарасова Г.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

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

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

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

Гиперлептинемия как маркер различных фенотипов избыточного веса у женщин с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой

Л.В. Кондратьева, Ю.Н. Горбунова, Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова

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: Кондратьева Любовь Валерьевна,
kondratyeva.liubov@yandex.ru
Contacts:
Liubov Kondratyeva,
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила: 03.02.2023

Принята 26.04.2023

Цель исследования – выделить различные фенотипы избыточного веса у женщин с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА) на основании индекса массы тела (ИМТ) и уровня лептина в сыворотке крови, а также уточнить частоту различных метаболических нарушений, артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при отдельных фенотипах.

Материал и методы. В исследование включены 50 женщин с РА и 46 – с СКВ в возрасте от 18 до 65 лет без сахарного диабета в анамнезе и гипергликемии натощак. У всех пациентов определяли концентрацию лептина (иммуноферментный анализ), инсулина (электрохемилюминесцентный анализ), рассчитывали индекс НОМА-IR. Гиперлептинемия диагностировали при концентрации лептина $>11,1$ нг/мл, инсулино-резистентность (ИР) – при значениях НОМА-IR $\geq 2,77$. Выделяли три основных фенотипа избыточного веса: «классический» (ИМТ ≥ 25 кг/м² + гиперлептинемия); «здоровый» (ИМТ ≥ 25 кг/м², без гиперлептинемии); «скрытый» или «латентный» (ИМТ < 25 кг/м² + гиперлептинемия), а также «нормальный вес» (ИМТ < 25 кг/м², без гиперлептинемии).

Результаты. Больные РА и СКВ были сопоставимы по возрасту ($p=0,4$), длительности заболевания ($p=0,2$) и ИМТ ($p=0,5$). Гиперлептинемия обнаружена у 46% женщин при РА и у 74% при СКВ ($p=0,005$), ИР – у 10% и 22% пациентов соответственно ($p=0,2$). «Классический» фенотип избыточного веса был диагностирован в 30%, «здоровый» – в 8%, «скрытый» – в 16% случаев при РА; при СКВ – в 44%, 0% и 30% случаев соответственно. ИР обнаружена у 3%, АГ – у 6% больных с «нормальным весом». При «классическом» фенотипе ИР (29%) и АГ (66%) встречались чаще, чем при «нормальном весе» ($p<0,01$ во всех случаях); при «скрытом» фенотипе статистически значимые различия отмечались только по частоте АГ (45%; $p=0,0012$), но не ИР (18%).

3 из 4 женщин с ССО в анамнезе имели «классический» избыточный вес, одна пациентка – «нормальный вес». **Заключение.** У женщин с СКВ до 65 лет частота гиперлептинемии, но не ИР, выше, чем у больных РА. При обоих заболеваниях наиболее часто встречается «классический» фенотип избыточного веса. При РА реже, чем при СКВ, обнаруживали «скрытый» фенотип, в то же время «здоровый» фенотип для СКВ не характерен. Частота метаболических нарушений и АГ низкая при «нормальном весе» и «здоровом» фенотипе, высокая – при «классическом», промежуточная – при «скрытом» фенотипе.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, фенотипы, ожирение, избыточный вес, индекс массы тела, лептин, гиперлептинемия, инсулинорезистентность, НОМА-IR

Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Панафидина ТА, Попкова ТВ. Гиперлептинемия как маркер различных фенотипов избыточного веса у женщин с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):339–348.

HYPERLEPTINEMIA AS A MARKER OF VARIOUS PHENOTYPES OF OVERWEIGHT IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Liubov V. Kondratyeva, Yulia N. Gorbunova, Tatiana A. Panafidina, Tatiana V. Popkova

Objective – to identify different phenotypes of overweight in women with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) based on body mass index (BMI) and serum leptin levels, as well as to determine the frequencies of various metabolic disorders, hypertension and cardiovascular complications in individual phenotypes.

Material and methods. The study included 50 women with RA and 46 with SLE aged 18 to 65 years without a history of diabetes and fasting hyperglycemia. The concentration of leptin (ELISA), insulin (electrochemiluminescence analysis) was determined in all patients, and the HOMA-IR index was calculated. Hyperleptinemia was diagnosed at leptin concentrations $>11,1$ ng/ml, insulin resistance (IR) – at HOMA-IR values $\geq 2,77$. Three main phenotypes of overweight were distinguished: “classic” (BMI ≥ 25 kg/m² + hyperleptinemia), “healthy” (BMI ≥ 25 kg/m², without hyperleptinemia), “hidden” or “latent” (BMI < 25 kg/m² + hyperleptinemia), as well as “normal weight” (BMI < 25 kg/m², without hyperleptinemia).

Results. Patients with RA and SLE were similar in age ($p=0.4$), disease duration ($p=0.2$) and BMI ($p=0.5$). Hyperleptinemia was found in 46% of women with RA and 74% – with SLE ($p=0.005$), IR – in 10% and 22% of patients, respectively ($p=0.2$). The “classic” phenotype of overweight was diagnosed in 30%, “healthy” – in 8%, “hidden” – in 16% of cases with RA and in 44%, 0% and 30% of cases with SLE, respectively. IR was found in 3%, hypertension – in 6% of patients with “normal weight”. With the “classical” phenotype, IR (29%) and hypertension (66%) were more common than with “normal weight” ($p<0.01$ in all cases), with the “hidden” phenotype, significant differences were obtained only in hypertension frequency (45%; $p=0.0012$), but not IR (18%). 3 out of 4 women with a history of cardiovascular complications suffered from “classic” overweight, one patient had a “normal weight”.

Conclusion. In women with SLE up to 65 years of age, the frequency of hyperleptinemia, but not IR, is higher than in patients with RA. In both diseases, the “classic” overweight phenotype is most common. In RA, a “hidden” phenotype was detected less often than in SLE, at the same time, a “healthy” phenotype is not characteristic of SLE. The frequencies of metabolic disorders and hypertension is low with the “normal weight” and “healthy” phenotype, high – with the “classic”, intermediate – with the “hidden” phenotype.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, phenotypes, obesity, overweight, body mass index, leptin, hyperleptinemia, insulin resistance, HOMA-IR

For citation: Kondrateva LV, Gorbunova YuN, Panafidina TA, Popkova TV. Hyperleptinemia as a marker of various phenotypes of obesity and overweight in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):339–348 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-339-348

Увеличение продолжительности жизни пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА), связанное с разработкой новых схем терапии за последние десятилетия, может привести к росту у них в среднем и пожилом возрасте распространенности сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), сахарный диабет (СД) 2-го типа. Первичная профилактика этой социально значимой патологии в общей популяции основана на своевременном обнаружении и коррекции обратимых факторов риска (дислипидемии, ожирения, артериальной гипертензии, АГ, гипергликемии). Однако при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) значение некоторых из перечисленных выше факторов не столь однозначно. Например, при РА развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ассоциировалось не с увеличением, а со снижением уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности («липидный парадокс») [1], а смертность – с низкой массой тела и похудением («парадокс ожирения») [2, 3].

В основе патогенеза как сердечно-сосудистых заболеваний, так и нарушений углеводного обмена при ИВРЗ лежит совместное влияние аутоиммунного хронического воспаления, противоревматических препаратов и традиционных кардиоваскулярных факторов риска, стандартная оценка которых часто дает противоречивые результаты. Так, при ИВРЗ накопление жировой массы может быть как клинически выраженным, не вызывающим сомнений в наличии ожирения при осмотре, так и скрытым, если сочетается с саркопенией. Обычные скрининговые методы – определение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) – не отражают реальный состав тела [4–6]. Например, при РА и системной склеродермии доля пациентов с избыточным содержанием общей жировой массы, по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, составляла 71,1% и 69,6%, хотя ИМТ \geq 25 кг/м² имели только 54,4% и 50% больных соответственно. Патологический комбинированный состав тела, включающий с одной стороны ожирение, а с другой – остеопороз и/или саркопению, выявляли в 32,4% и 45,7% случаев соответственно [7]. Кроме того, антропометрические показатели невозможно использовать для оценки имеющихся метаболических нарушений, вызванных избыточным весом, хотя, по некоторым данным, «метаболическое нездоровье» в популяции связано с неблагоприятными исходами в большей степени, чем ИМТ [8–10].

В большинстве случаев под термином «метаболическое нездоровье» понимают наличие тех или иных признаков метаболического синдрома и инсулинорезистентности (ИР). В качестве дополнительного критерия нередко рассматривают повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) $>$ 3 мг/л как маркер субклинического воспаления [10–12]. Однако при ИВРЗ перечисленные параметры могут быть искажены из-за наличия активного воспаления, аутоиммунных реакций, последствий поражения почек в рамках основного заболевания, применения ряда противовоспалительных

препаратов и могут быстро изменяться за короткий промежуток времени. С. Giraud и соавт. [13] продемонстрировали, что 16% больных РА с нормальным весом, 35% с избыточной массой тела и 15% с ожирением имели метаболический синдром, причем состав тела у пациентов без ожирения не отличался в группах «метаболического здоровья и нездоровья».

Необходим поиск новых «ранних», но более стабильных биомаркеров для выявления прогностически неблагоприятных фенотипов ожирения, избыточного и нормального веса. В этом качестве большой интерес представляет лептин – продуцируемый адипоцитами цитокин, отвечающий за регуляцию аппетита и энергетический обмен. В последнее время ему отводят также важную роль в дисрегуляции метаболизма. В общей популяции у пациентов с ожирением и гиперлептинемией более вероятно обнаружение ИР, СД 2 типа, АГ и гипертрофии миокарда [14–18]. Уровень лептина прямо коррелирует с толщиной интимомедиа сонных и кальцификацией коронарных артерий, прогрессированием атеросклероза, СН и тяжелым течением ИБС [19–25]. Данные об уровне лептина при РА и СКВ, а также о его взаимосвязи с метаболическими нарушениями противоречивы [26–29].

Цель работы – выделение различных фенотипов избыточного веса у женщин с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом на основании двух основных показателей – индекса массы тела и уровня лептина в сыворотке крови, а также уточнение частоты различных метаболических нарушений, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений при отдельных фенотипах.

Материал и методы

В наблюдательное исследование включены 96 пациентов: 50 женщин с РА и 46 – с СКВ. Критериями включения были: достоверный диагноз РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [30], или СКВ по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR 2012 г. [31]; наличие информированного согласия. Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 или старше 65 лет; беременность и лактация; наличие СД в анамнезе; гипергликемия натощак (глюкоза в венозной крови \geq 6,1 ммоль/л) и/или прием сахароснижающих препаратов в момент обследования. Характеристика больных РА представлена в таблице 1, пациентов с СКВ – в таблице 2.

У всех пациентов проводили измерение роста и веса, ОТ и объема бедер (ОБ), рассчитывали ИМТ и отношение ОТ/ОБ, определяли концентрацию лептина (наборы DBS (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада) для иммуноферментного анализа), инсулина (набор Elecsys для электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, США)), глюкозы, общего холестерина в сы-

Таблица 1. Характеристика больных ревматоидным артритом (n=50)

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	42 [33; 57]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,2 [20,4; 27,7]
ОТ (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	82 [71; 93]
ОТ/ОБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,85 [0,79; 0,92]
Менопауза, n (%)	22 (44)
Длительность РА (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 11]
Серопозитивность, n (%):	
РФ	45 (90)
АЦЦП	47 (94)
Активность РА по DAS28, n (%):	
1 – низкая (DAS28<3,2)	9 (18)
2 – умеренная (DAS28=3,2-5,1)	26 (52)
3 – высокая (DAS28>5,1)	15 (30)
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I стадия	3 (6)
II стадия	23 (46)
III стадия	14 (28)
IV стадия	10 (20)
Функциональный класс, n (%):	
I класс	15 (30)
II класс	22 (44)
III класс	13 (26)
Прием ГК, n (%)	18 (36)
Доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [5,0; 10,0]
Базисные противовоспалительные препараты, n (%):	
метотрексат	23 (46)
лефлуномид	6 (12)
другие	4 (8)
Генно-инженерные биологические препараты, n (%):	
ингибиторы фактора некроза опухоли α	2 (4)
ритуксимаб	10 (20)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды

воротке крови натошак, измеряли артериальное давление (АД), учитывали потребность в постоянном приеме гипотензивных препаратов (как маркер АГ), собирали сведения о предшествующих ССО (инфаркт миокарда, операции по его реваскуляризации, инсульт). Рассчитывали индекс НОМА-IR по формуле: глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл) / 22,5 [32]. «Гиперлептемию» диагностировали при концентрации лептина >11,1 нг/мл, ИР – при значениях НОМА-IR >2,77.

Таблица 2. Характеристика больных системной красной волчанкой (n=46)

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [31; 48]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,3 [21,1; 27,2]
ОТ (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	85 [77; 93]
ОТ/ОБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,91 [0,85; 0,94]
Менопауза, n (%)	13 (28)
Длительность СКВ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,9; 9,0]
Проявления СКВ, n (%)	
поражение кожи	15 (33)
алопеция	5 (11)
язвы слизистых оболочек	2 (4)
артрит	13 (28)
серозит	3 (7)
нефрит	4 (9)
нейропсихические нарушения	0
гематологические нарушения	16 (35)
изолированная положительная прямая проба Кумбса	3 (7)
Иммунологические нарушения, n (%):	
повышение уровня АНФ	41 (89)
повышение уровня антител к ДНК	28 (61)
повышение уровня антител к Sm	1 (2)
повышение уровня антител к фосфолипидам	10 (22)
гипокомплементемия	27 (59)
Активность СКВ, n (%)	
низкая (SLEDAI-2K=1–5)	2 (4)
средняя (SLEDAI-2K=6–10)	17 (37)
высокая (SLEDAI-2K≥11)	19 (41)
ремиссия (SLEDAI-2K=0)	8 (17)
SLEDAI-2K (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 8]
ИП SLICC (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Терапия:	
приём ГК, n (%)	38 (83)
суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]
длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 9]
гидрохлорохин, n (%)	35 (76)
иммуносупрессанты, n (%)	10 (22)
генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	5 (11)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антинуклеарный фактор; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды

Выделяли три основных фенотипа избыточного веса:

- 1) «классический» – ИМТ ≥ 25 кг/м² + гиперлептемию;
- 2) «здоровый» – ИМТ ≥ 25 кг/м², гиперлептемии нет;
- 3) «скрытый» или «латентный» – ИМТ < 25 кг/м² + гиперлептемию.

При ИМТ < 25 кг/м² и отсутствии гиперлептемии диагностировали «нормальный вес».

Статистическую обработку данных на всех этапах работы проводили методами параметрической и непараметрической статистики. При сравнении двух независимых групп по качественным признакам применяли метод χ^2 (при необходимости – с поправкой Йетса для малых частот), по количественным – критерий Манна – Уитни, при сравнении 3 групп – метод Краскела – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, при множественных сравнениях, с учетом поправки Бонферрони – при $p < 0,017$.

Результаты

Больные РА и СКВ были сопоставимы по возрасту ($p=0,4$), длительности ИВРЗ ($p=0,2$), ИМТ ($p=0,5$), ОТ ($p=0,4$), доле участниц в состоянии менопаузы ($p=0,1$), однако отношение ОТ/ОБ оказалось больше в группе СКВ ($p=0,03$). При РА медиана концентрации лептина составила 10,8 [5,2; 23,1] нг/мл, при СКВ – 29,6 [10,3; 75,5] нг/мл ($p < 0,0001$). При РА гиперлептинемия обнаружена у 23 (46%) при СКВ – у 34 (74%) больных ($p=0,005$), ИР – у 5 (10%) и 10 (22%) соответственно ($p=0,2$). Уровни инсулина и НОМА-IR при СКВ были выше, чем при РА (8,26 [2,89; 12,05] против 5,32 [3,85; 7,72] нг/мл ($p=0,0007$) и 1,90 [1,23; 2,52] против 1,18 [0,88; 1,78] ($p=0,001$) соответственно); концентрации глюкозы ($p=0,3$) и общего холестерина ($p=0,6$) не различались.

Распределение фенотипов избыточного веса было следующим: при РА «классический» фенотип диагностирован у 15 (30%), «здоровый» – у 4 (8%), «скрытый» – у 8 (16%) больных; при СКВ – у 20 (44%), 0 (0%) и 14 (30%) соответственно (рис. 1).

В подгруппах до 45 лет при РА ($n=30$) «классический» фенотип встречался в 4 (13%) случаях, «здоро-

вый» – в 3 (10%), «скрытый» – в 3 (10%); при СКВ ($n=30$) – в 10 (33%), 0 (0%) и 12 (40%) случаях соответственно.

«Здоровый» избыточный вес выявлялся только у больных РА. ИМТ при этом фенотипе составлял в среднем 27,6 кг/м², медиана ОТ – 97 [87; 102] см, ОТ/ОБ – 0,9 [0,83; 0,99], что выше, чем группе больных с «нормальным весом» ($p < 0,001$ для всех параметров), а возраст, длительность и активность заболевания по DAS28 (Disease Activity Score 28), уровни маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов, СРБ), холестерина, глюкозы, индекс НОМА-IR, систолическое и диастолическое АД, частота применения гипотензивных препаратов оказались сопоставимы с таковыми у больных с «нормальным весом». Пациенты с «классическим» и «скрытым» избыточным весом при РА были старше, чем в группе с «нормальным весом», чаще находились в состоянии менопаузы. «Скрытый» фенотип характеризовался также тенденцией к большей длительности РА, более частому применению ГК и генноинженерных биологических препаратов (ГИБП; табл. 3).

При СКВ в трех группах – «классического», «скрытого» фенотипа избыточного веса и «нормального веса» – выявлены различия не только по возрасту, но и по максимальной дозе ГК за все время болезни, а также тенденция к меньшей длительности и большей активности ИВРЗ в последней из них (табл. 4).

У пациентов со «здоровым» фенотипом избыточного веса прием гипотензивных препаратов и ССО в анамнезе не встречались; различий с подгруппой с «нормальным весом» по уровню систолического и диастолического АД, концентрации инсулина, общего холестерина, глюкозы, индексу НОМА-IR выявлено не было. Метаболические показатели при «классическом» и «скрытом» фенотипах представлены в таблице 5.

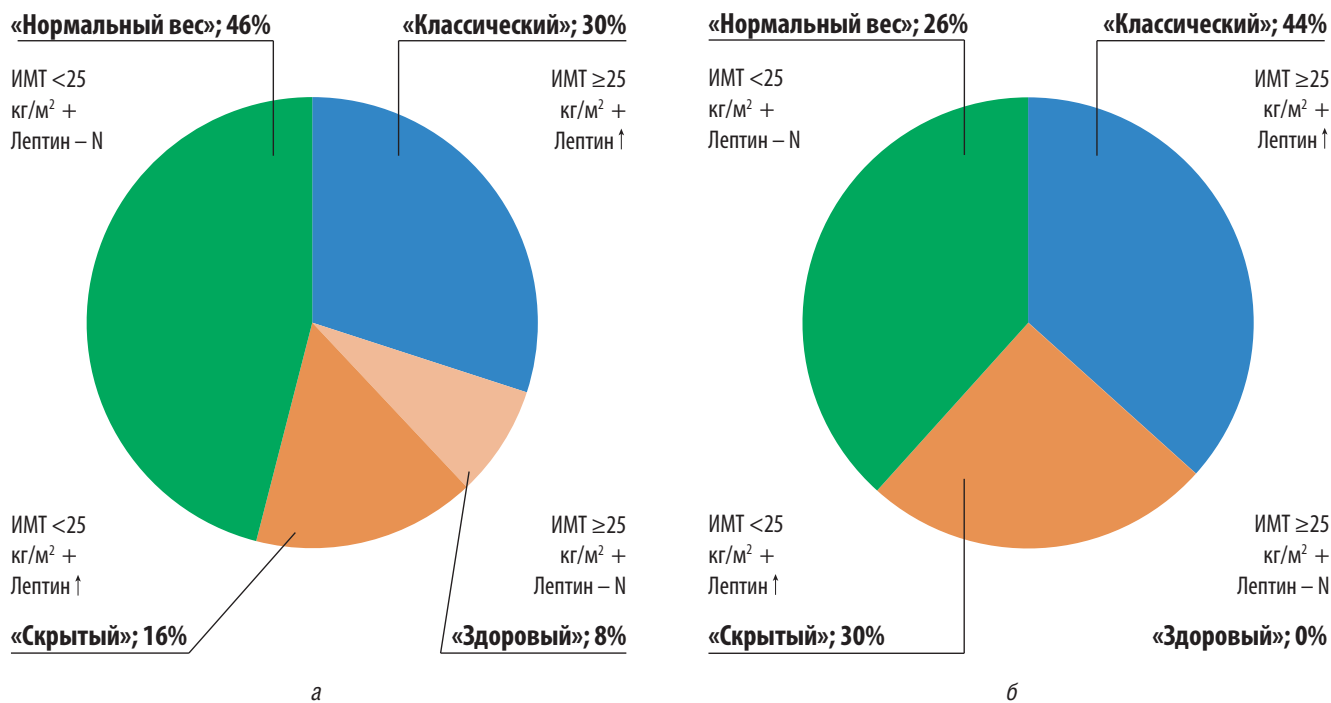


Рис. 1. Частота фенотипов избыточного веса у больных ревматоидным артритом (а) и системной красной волчанкой (б): ИМТ – индекс массы тела; N – норма

Таблица 3. Характеристика больных ревматоидным артритом с «классическим» и «скрытым» фенотипами избыточного веса и с «нормальным весом»

Параметры	Фенотип избыточного веса		Нормальный вес (n=23)	p
	Классический (n=15)	Скрытый (n=8)		
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	57 [43; 61]	52 [42; 59]	34 [28; 41]	$p_{K-Y}=0,0004$ $p_{1-2}=0,73$ $p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,003$
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	29,6 [27,0; 31,1]	23,0 [20,6; 24,2]	20,5 [18,6; 21,7]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,023$
ОТ (см), Me [25-й; 75-й перцентили]	97 [89; 107]	82 [73; 87]	71 [69; 80]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,09$
ОТ/ОБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,92 [0,86; 1,03]	0,87 [0,83; 0,92]	0,83 [0,78; 0,85]	$p_{K-Y}=0,0008$ $p_{1-2}=0,19$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,054$
Менопауза, n (%)	10 (67)	6 (75%)	4 (17%)	$p_{1-2}=0,95$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,01$
Длительность РА (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 11]	12 [5; 24]	3 [1; 9]	$p_{K-Y}=0,08$ $p_{1-2}=0,17$ $p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,038$
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,6 [3,1; 5,1]	4,4 [3,4; 4,9]	4,5 [3,8; 5,5]	$p_{K-Y}=0,46$ $p_{1-2}=0,97$ $p_{1-3}=0,30$ $p_{2-3}=0,34$
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	3,9 [1,1; 31,6]	7,3 [2,1; 11,7]	10,1 [2,0; 48,5]	$p_{K-Y}=0,54$ $p_{1-2}=0,83$ $p_{1-3}=0,41$ $p_{2-3}=0,36$
ГК, n (%)	5 (40)	6 (75)	6 (26)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{1-3}=0,91$ $p_{2-3}=0,04$
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [5; 10]	6,25 [5; 10]	5 [5; 5]	$p_{K-Y}=0,57$ $p_{1-2}=0,93$ $p_{1-3}=0,43$ $p_{2-3}=0,48$
Метотрексат, n (%)	7 (47)	4 (50)	11 (48)	$p_{1-2}=0,78$ $p_{1-3}=0,79$ $p_{2-3}=0,76$
Генно-инженерные биологические препараты, n (%)	4 (27)	4 (50)	2 (9)	$p_{1-2}=0,51$ $p_{1-3}=0,30$ $p_{2-3}=0,04$

Примечание: p_{K-Y} – значение p при сравнении трех групп по методу Краскела – Уоллиса; p_{1-2} – значение p при сравнении «классического» и «скрытого» фенотипов; p_{1-3} – значение p при сравнении групп «классического» фенотипа и «нормального веса»; p_{2-3} – значение p при сравнении групп «скрытого» фенотипа и «нормального веса»; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; РА – ревматоидный артрит; DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 4. Характеристика больных системной красной волчанкой с «классическим», «скрытым» фенотипами избыточно-го веса и с «нормальным весом»

Параметры	Фенотип ожирения/избыточного веса		Нормальный вес (n=12)	p
	Классический (n=20)	Скрытый (n=14)		
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	45 [39; 52]	36 [29; 40]	37 [28; 51]	$p_{K-Y}=0,04$ $p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,14$ $p_{2-3}=0,70$
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	27,6 [26,7; 30,4]	22,2 [20,4; 23,4]	20,9 [19,3; 23,4]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,43$
ОТ (см), Me [25-й; 75-й перцентили]	95 [92; 99]	80 [70; 83]	77 [73; 83]	$p_{K-Y}<0,0001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,74$
ОТ/ОБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,93 [0,90; 0,99]	0,86 [0,84; 0,91]	0,87 [0,82; 0,91]	$p_{K-Y}=0,013$ $p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,94$
Менопауза, n (%)	8 (40)	2 (14)	3 (25)	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,63$ $p_{2-3}=0,85$
Длительность СКВ (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,8; 10,0]	4,0 [3,0; 8,0]	0,7 [0; 5,0]	$p_{K-Y}=0,06$ $p_{1-2}=0,40$ $p_{1-3}=0,12$ $p_{2-3}=0,015$
SLEDAI-2K (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 7]	5 [2; 8]	8 [5; 8]	$p_{K-Y}=0,052$ $p_{1-2}=0,46$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,13$
ИП SLICC (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]	1 [0; 3]	0 [0; 2]	$p_{K-Y}=0,21$ $p_{1-2}=0,74$ $p_{1-3}=0,16$ $p_{2-3}=0,14$
ГК, n (%)	17 (85)	13 (93)	8(67)	$p_{1-2}=0,87$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,23$
Длительность приема ГК (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,9; 11,0]	3,0 [2,0; 8,0]	1,8 [0,7; 8,0]	$p_{K-Y}=0,62$ $p_{1-2}=0,77$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,37$
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]	10 [10; 13,8]	8,75 [5; 10]	$p_{K-Y}=0,29$ $p_{1-2}=0,28$ $p_{1-3}=0,55$ $p_{2-3}=0,21$
Максимальная доза ГК за время болезни в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [22,5; 40]	50 [40; 60]	27,5 [10; 40]	$p_{K-Y}=0,028$ $p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,008$
Гидроксихлорохин, n (%)	17 (85)	10 (71)	8 (67)	$p_{1-2}=0,59$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{2-3}=0,87$

Параметры	Фенотип ожирения/избыточного веса		Нормальный вес (n=12)	p
	Классический (n=20)	Скрытый (n=14)		
Иммуносупрессанты, n (%)	3 (15)	5 (36)	2 (17)	$p_{1-2}=0,32$ $p_{1-3}=0,71$ $p_{2-3}=0,52$
Генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	2 (10)	1 (7)	2 (17)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,89$

Примечание: $p_{к-у}$ – значение p при сравнении трех групп по методу Краскела – Уоллиса; p_{1-2} – значение p при сравнении «классического» и «скрытого» фенотипов; p_{1-3} – значение p при сравнении групп «классического» фенотипа и «нормального веса»; p_{2-3} – значение p при сравнении групп «скрытого» фенотипа и «нормального веса»; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – объем бедер; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 5. Метаболические показатели у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой с «классическим» и «скрытым» фенотипами избыточного веса и с «нормальным весом», Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Фенотип избыточного веса		Нормальный вес (n=35)	p (по Краскелу – Уоллису)
	Классический (n=35)	Скрытый (n=22)		
Лептин, нг/мл	39,7 [25,3; 80,8]	24,0 [15,9; 28,8]	5,6 [3,7; 7,4]	$p_{к-у}=0,0005$ $p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7; 5,4]	4,9 [4,6; 5,2]	4,9 [4,7; 5,3]	$p_{к-у}=0,18$ $p_{1-2}=0,07$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{2-3}=0,23$
Инсулин, мкЕд/мл	8,8 [6,6; 15,1]	7,4 [5,2; 11,3]	4,5 [3,4; 6,0]	$p_{к-у}<0,0001$ $p_{1-2}=0,15$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0005$
НОМА-IR	2,03 [1,44; 3,61]	1,76 [1,16; 2,33]	1,11 [0,69; 1,37]	$p_{к-у}<0,0001$ $p_{1-2}=0,10$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,003$
Общий ХС, ммоль/л	5,1 [4,4; 5,9]	5,5 [4,8; 5,9]	4,3 [3,8; 5,4]	$p_{к-у}=0,0014$ $p_{1-2}=0,67$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,0009$

Примечание: $p_{к-у}$ – значение p при сравнении трех групп по методу Краскела – Уоллиса; p_{1-2} – значение p при сравнении «классического» и «скрытого» фенотипов; p_{1-3} – значение p при сравнении групп «классического» фенотипа и «нормального веса»; p_{2-3} – значение p при сравнении групп «скрытого» фенотипа и «нормального веса»; ХС – холестерин

Частота ИР нарастала от 1 (3%) случая при «нормальном весе» до 4 (18%) при «скрытом» и 10 (29%) при «классическом» фенотипе ($p=0,009$ при сравнении с «нормальным весом»). Продемонстрировано постепенное увеличение доли пациентов, получавших гипотензивные препараты: от 2 (6%) при «нормальном весе» до 10 (45%) при «скрытом» фенотипе ($p=0,0012$ при сравнении с «нормальным весом») и до 23 (66%) при «классическом» фенотипе ($p<0,0001$ при сравнении с «нормальным весом»). Систолическое (120 [115; 140] мм рт. ст.) и диастолическое (80 [70; 85] мм рт. ст.) АД при «классическом» фе-

нотипе оказалось выше, чем при «нормальном весе» (110 [110; 120] мм рт. ст. ($p=0,001$) и 70 [65; 80] мм рт. ст. ($p=0,003$) соответственно).

У 2 пациенток с РА и у 2 с СКВ в анамнезе зарегистрировано по одному эпизоду ССО: у 1 – тяжелая ИБС, по поводу которой потребовалось стентирование коронарных артерий; у 1 – инфаркт миокарда; у 2 – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В трех случаях женщины с ССО имели «классический» избыточный вес, одна больная СКВ с ОНМК – «нормальный вес».

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что у женщин до 65 лет с СКВ, несмотря на сходные ИМТ, уровни лептина, инсулина, индекс НОМА-IR выше, а доля пациентов с гиперлептинемией больше, чем при РА. В то же время статистически значимых различий по частоте ИР при РА и СКВ не выявлено.

В зарубежной и отечественной литературе не найдено сведений о сравнении концентрации лептина при РА и СКВ, хотя существуют сообщения как о повышенных, так и о сходных уровнях адипоцитоклина при этих ИВРЗ по сравнению со здоровым контролем [26–29]. В ряде работ частота ИР при РА оказалась больше, чем при СКВ [33, 34], а в других исследованиях она была сопоставима [35, 36]. Выявленные различия могут быть связаны с демографической характеристикой пациентов и методом определения ИР. Особенности нашей когорты были относительно молодой возраст и отсутствие явных нарушений углеводного обмена (СД и гипергликемии натощак).

Известно, что сывороточная концентрация лептина зависит от содержания в организме жировой ткани, в том числе при РА, и потенциально может быть использована для оценки ее количества [37]. Сочетание гиперлептинемии с низким ИМТ может косвенно свидетельствовать о наличии саркопении и саркопенического ожирения.

С другой стороны, увеличение синтеза лептина отражает морфофункциональные изменения в жировой ткани, так как связано с гипертрофией и апоптозом адипоцитов, привлечением иммунных клеток, прежде всего М1-макрофагов, продукцией провоспалительных цитокинов, способствующих развитию ИР и эпителиальной дисфункции [22, 38]. В рамках такой концепции гиперлептинемии следует рассматривать как первый этап в формировании «метаболического нездоровья», приводящего в дальнейшем к различным неблагоприятным исходам. Эту точку зрения подтверждают результаты двух исследований при РА: в одном из них высокий уровень лептина ассоциировался с увеличением риска смерти из-за сердечно-сосудистых причин, причем более сильные корреляции наблюдались у пациентов, не страдающих ожирением [39]; в другом — с риском различных сопутствующих заболеваний, включая дислипидемию, АГ, СД, СН, а также с общей смертностью и смертностью из-за злокачественных новообразований [40].

В настоящей работе предложено использовать определение лептина в сочетании с ИМТ для выделения лиц с различными фенотипами избыточного веса — «классическим», «скрытым» и «здоровым», — отражающими определенный уровень метаболических нарушений. Нормальный вес без гиперлептинемии имели чуть менее половины больных РА и около четверти пациентов с СКВ. Среди всех фенотипов избыточного веса достаточно редким оказался «здоровый», который встречался только при РА у единичных, преимущественно молодых, больных. Метаболические показатели при «здоровом» фенотипе не отличались от таковых у женщин с ИМТ до 25 кг/м² без гиперлептинемии. В целом наиболее часто как при РА, так и при СКВ, диагностировали «классический» фенотип, хотя в подгруппе до 45 лет он уступал первенство «скрытому». Эти два фенотипа по сравнению с больными, которые имели «нормальный вес», характеризовались изменениями биохимических параметров (увеличением концентрации общего холестерина, инсулина, индекса НОМА-IR), хотя и не всегда клинически

значимыми, большей частотой АГ, а «классический» фенотип — еще и нарастанием ИР.

О перенесенных ССО сообщили женщины с «классическим», но не «скрытым» фенотипом, а также одна пациентка с «нормальным весом». В последнем случае в развитии инсульта могли сыграть роль факторы риска, не связанные с ожирением, например, антифосфолипидный синдром, наличие которого было подтверждено у данной больной СКВ. Тот факт, что «скрытый» избыточный вес, в отличие от «классического», не ассоциировался с какими-либо сердечно-сосудистыми событиями, подтверждает, что его можно рассматривать как определенное «окно возможностей» для проведения первичной профилактики.

Обнаружение метаболически неблагоприятных фенотипов зависело от возраста и от применения ГК. Дополнительное значение при СКВ имела низкая активность заболевания. Все это, по-видимому, приводило к избыточному накоплению жировой массы. Больные РА со «скрытым» фенотипом несколько чаще получали ГИБП. Известно, что использование препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α способствует увеличению веса за счет накопления жировой ткани [41, 42]. Следует учитывать также возможность непрямого воздействия ГИБП. Их назначение при РА, как правило, является следствием тяжелого течения заболевания, которое могло стать причиной развития саркопении и снижения ИМТ у прежде тучных пациентов, с другой стороны — послужить основанием для применения ГК. Влияние терапии ИВРЗ на формирование различных фенотипов избыточного веса требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, предложенная стратификация пациентов с ИВРЗ позволяет выделить две подгруппы пациентов — с «классическим» и «скрытым» фенотипами избыточного веса, — которые нуждаются в регулярном контроле липидного профиля, АД, уровня инсулина, а также в проведении профилактики нарушений углеводного обмена и ССО. Основные мероприятия при этом должны быть направлены, в первую очередь, на снижение массы жировой ткани, включая гипокалорийную диету, регулярные длительные аэробные физические упражнения, а при их неэффективности — лекарственную терапию. При «здоровом» фенотипе рекомендовано поддержание веса и профилактика саркопении. Внедрение соответствующих рекомендаций в комплекс лечения пациентов с ИВРЗ будет способствовать сокращению у них распространенности таких ассоциированных с ожирением заболеваний, как СД 2 типа, ИБС и СН, снижению материальных затрат на их лечение и увеличению продолжительности жизни больных.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (регистрационный номер 1021051402790-6).

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

- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: The impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-487. doi: 10.1136/ard.2010.135871
- Baker JF, Billig E, Michaud K, Ibrahim S, Caplan L, Cannon GW, et al. Weight loss, the obesity paradox, and the risk of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1711-1717. doi: 10.1002/art.39136
- Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3450-3457. doi: 10.1002/art.20612
- Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, Gil V, Fonseca JE. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):470-476.
- Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):261-268. doi: 10.1002/acr.20343
- Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: Feasibility of anthropometry, mini nutritional assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr*. 2009;48(5):315-322. doi: 10.1007/s00394-009-0017-y
- Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-494. [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-494 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494
- Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2
- Kim NH, Kim KJ, Choi J, Kim SG. Metabolically unhealthy individuals, either with obesity or not, have a higher risk of critical coronavirus disease 2019 outcomes than metabolically healthy individuals without obesity. *Metabolism*. 2022;128:154894. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154894
- Stefan N. Metabolically healthy and unhealthy normal weight and obesity. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(3):487-493. doi: 10.3803/EnM.2020.301
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617-1624. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617
- Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО, Баранова ЕИ, Фомин ВВ, Верткин АЛ, и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, Baranova EI, Fomin VV, Vertkin AL, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
- Giraud C, Lamberte C, Dutheil F, Pereirac B, Soubrieria M, Tournadre A. The relationship between weight status and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105059. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.07.008
- Frithioff-Bojsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):194-202. doi: 10.1111/pedi.12964
- Bungau S, Behl T, Tit DM, Banica F, Bratu OG, Diaconu CC, et al. Interactions between leptin and insulin resistance in patients with prediabetes, with and without NAFLD. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):197. doi: 10.3892/etm.2020.9327
- Katsiki N, Mikhaelidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1176-1188. doi: 10.1038/aps.2018.40
- Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):397-404. doi: 10.1007/s13679-016-0231-x
- Farçaş AD, Rusu A, Stoia MA, Vida-Simiti LA. Plasma leptin, but not resistin, TNF- α and adiponectin, is associated with echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2018;103:46-49. doi: 10.1016/j.cyt.2018.01.002
- Csongrádi É, Káplár M, Nagy B Jr, Koch CA, Juhász A, Bajnok L, et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(6):571-580. doi: 10.1016/j.numecd.2017.02.007
- Everson-Rose SA, Barinas-Mitchell EJM, El Khoudary SR, Huang HH, Wang Q, Janssen I, et al. Adipokines and subclinical cardiovascular disease in post-menopausal women: Study of women's health across the nation. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e019173. doi: 10.1161/JAHA.120.019173
- Varma B, Ogunmoroti O, Ndumele CE, Zhao D, Szklo M, Sweeney T, et al. Higher leptin levels are associated with coronary artery calcium progression: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabet Epidemiol Manag*. 2022;6:100047. doi: 10.1016/j.deman.2021.100047
- Raman P, Khanal S. Leptin in atherosclerosis: Focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5446. doi: 10.3390/ijms22115446
- Bobbert P, Jenke A, Bobbert T, Kühl U, Rauch U, Lassner D, et al. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1265-1275. doi: 10.1093/eurjhf/hfs111
- Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojärvi S, Piira OP, Hedberg P, Junttila J, et al. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Ann Med*. 2017;49(5):448-454. doi: 10.1080/07853890.2017.1301678
- Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Predictors of leptin concentration and association with cardiovascular risk in patients with coronary artery disease: Results from the AtheroGene study. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):210-218. doi: 10.3109/1354750X.2015.1130745
- Ait Eldjoudi D, Cordero Barreal A, Gonzalez-Rodríguez M, Ruiz-Fernández C, Farrag Y, Farrag M, et al. Leptin in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Player or bystander? *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2859. doi: 10.3390/ijms23052859
- Lee YH, Bae SC. Circulating leptin level in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016;75(10):1021-1027. doi: 10.1007/s00393-016-0050-1
- Kuo CY, Tsai TY, Huang YC. Insulin resistance and serum levels of adipokines in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2020;29(9):1078-1084. doi: 10.1177/0961203320935185
- Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, Dawood SN, Rabih AM, et al. Role of leptin in systemic lupus erythematosus: Is it still a mystery? *Cureus*. 2022;14(7):e26751. doi: 10.7759/cureus.26751
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584

31. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: 10.1007/BF00280883
33. Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Armas-Rillo L, Ojeda S, Erausquin C, et al. Higher prevalence and degree of insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis than in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2021;48(3):339-347. doi: 10.3899/jrheum.200435
34. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(3):325-332.
35. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105-2112. doi: 10.1002/art.23600
36. Contreras-Haro B, Hernandez-Gonzalez SO, Gonzalez-Lopez L, Espinel-Bermudez MC, Garcia-Benavides L, Perez-Guerrero E, et al. Fasting triglycerides and glucose index: A useful screening test for assessing insulin resistance in patients diagnosed with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:95. doi: 10.1186/s13098-019-0495-x
37. Guimarães MFBR, de Andrade MVM, Machado CJ, Vieira ÉLM, Pinto MRDC, et al. Leptin as an obesity marker in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2018;38(9):1671-1677. doi: 10.1007/s00296-018-4082-5
38. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017;98:51-58. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.011
39. Federico LE, Johnson TM, England BR, Wysham KD, George MD, Sauer B, et al. Circulating adipokines and associations with incident cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(4):768-777. doi: 10.1002/acr.24885
40. Baker JF, England BR, George MD, Wysham K, Johnson T, Kunkel G, et al. Elevations in adipocytokines and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4924-4934. doi: 10.1093/rheumatology/keac191
41. Marouen S, Barnetche T, Combe B, Morel J, Daïen CI. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: A systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):337-343.
42. Toussiroit E. The Interrelations between biological and targeted synthetic agents used in inflammatory joint diseases, and obesity or body composition. *Metabolites.* 2020;10(3):107. doi: 10.3390/metabo10030107

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

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

Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

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

Овариальный резерв при системной склеродермии

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: Голоева Регина Георгиевна,
regina_goloeva@mail.ru
Contacts: Regina Goloeva,
regina_goloeva@mail.ru

Поступила 21.03.2023
Принята 26.04.2023

Р.Г. Голоева, Л.П. Ананьева, З.С. Алекберова, С.И. Глухова, М.А. Черкасова, Л.А. Гарзанова, О.А. Конева, Т.М. Решетняк

Цель исследования – оценить овариальный резерв у женщин с системной склеродермией (ССД) и проанализировать связь концентрации антимюллерова гормона (АМГ) с основными проявлениями заболевания и терапией.

Материал и методы. В одномоментное наблюдательное исследование включено 74 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет с ССД; группу контроля составили 32 здоровые женщины соответствующего возраста. Концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола (Е2) и тестостерона определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay); количественное определение АМГ выполнялось с использованием стандартного хемилюминисцентного анализа на парамагнитных частицах в сыворотке крови. За норму принимали уровень АМГ 1,0–10,6 нг/мл. Уровень АМГ <1,0 нг/мл расценивался как показатель снижения овариального резерва. **Результаты.** У пациенток с ССД уровень АМГ и тестостерона был статистически значимо ниже, чем в контроле: 1,4 [0,5; 2,3] и 0,45 [0,2; 0,96] нг/мл против 2,4 [1,8; 3,3] ($p=0,002$) и 1,6 [0,97; 2,5] нг/мл ($p=0,0001$) соответственно. Концентрация пролактина и Е2 при ССД была выше, чем в контроле: 22,2 [14,0; 31,1] и 140,2 [102,4; 179,7] пг/мл против 10,2 [7,1; 16,6] ($p=0,000002$) и 95,3 [64,5; 130,0] нг/мл ($p=0,002$) соответственно. Снижение овариального резерва по уровню АМГ при ССД выявлялось статистически значимо чаще, чем в контроле: в 43% и 9,4% случаев соответственно ($p=0,002$). Риск снижения АМГ у пациентов с ССД был в 7 раз выше, чем в контроле (отношение шансов (ОШ) – 7,03; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,97–25,11). У больных ССД с низким овариальным резервом чаще выявлялись диффузная форма (46,9%) и подострое течение болезни (53,1%) по сравнению с теми, кто имел нормальный овариальный резерв (23,8% ($p=0,033$) и 23,4% ($p=0,004$) соответственно). Частота связанных с ССД органических поражений, иммунологических нарушений, содержание воспалительных маркеров и характер липидного спектра в группах с низким и нормальным уровнем АМГ не различались. Также не выявлено различий по схемам и дозам лечения базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Нарушения менструального цикла при ССД отмечались в 31% случаев, в контроле – в 6,2% ($p=0,004$). Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) была выявлена у 6,8% пациенток с ССД и ни у одной пациентки в группе контроля ($p=0,02$). Больные ССД с ПНЯ не отличались по возрасту, длительности болезни, клиническим проявлениям и терапии ССД от пациенток без ПНЯ.

Заключение. У больных ССД концентрация АМГ и тестостерона статистически значимо ниже, чем у здоровых женщин того же возраста. Снижение овариального резерва статистически значимо чаще выявлялось у женщин с ССД. Низкий овариальный резерв чаще выявлялся у пациенток с диффузной формой и подострым течением болезни. ПНЯ чаще наблюдалась в группе ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, овариальный резерв, антимюллеров гормон, преждевременная недостаточность яичников, интерстициальное поражение легких

Для цитирования: Голоева РГ, Ананьева ЛП, Алекберова ЗС, Глухова СИ, Черкасова МА, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Решетняк ТМ. Овариальный резерв при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):349–355.

OVARIAN RESERVE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Regina G. Goloeva, Lidia P. Ananyeva, Zemfira S. Alekberova, Svetlana I. Glukhova, Mariya V. Cherkasova, Lyudmila A. Garzanova, Olga A. Koneva, Tatiana M. Reshetnyak

Objective. To evaluate the ovarian reserve in women with systemic sclerosis (SSc) and to analyze the relationship of the concentration of anti-Müllerian hormone (AMH) with the main manifestations of the disease and therapy.

Material and methods. The study included 74 SSc patients aged 18 to 40 years; the control group consisted of 32 healthy women, matched by age. The concentration of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, estradiol (E2) and testosterone was determined by enzyme immunoassay (ELISA), AMH quantitatively using standard chemiluminescent analysis on paramagnetic particles in blood serum. The AMH level of 1.0–10.6 ng/ml was taken as normative values. Values <1.0 were regarded as a decrease in ovarian reserve.

Results. In patients with SSc, the levels of AMH and testosterone were significantly lower than 1.4 [0.5; 2.3] and 0.45 [0.2; 0.96], respectively, versus 2.4 [1.8; 3.3] ($p=0.002$) and 1.6 [0.97; 2.5] ($p=0.0001$) in the control. The concentration of prolactin and E2 was recorded higher with SScs – 22.23 [14.08; 31.18] and 140.2 [102.43; 179.74], respectively, against 10.2 [7.11; 16.68] ($p=0.000002$) and 95.3 [64.50; 130.0] ($p=0.002$) in the control. A decrease in the ovarian reserve by the level of AMH was significantly more often detected in patients with SSc in 43% versus 9.4% in the control ($p=0.002$). The risk of AMH reduction in patients with SSc was 7 times higher compared to the control (OR=7.030; 95% CI: 1.97–25.11). The levels of the hormones studied were comparable in patients with low and normal ovarian reserve. Diffuse form (46.9%) and subacute course of the disease (53.1%) were more often detected in patients with SSc and with low ovarian reserve compared to those with normal ovarian reserve (23.8% ($p=0.033$); 23.4% ($p=0.004$)). The frequency of organ lesions of SScs, immunological disorders, inflammatory markers, and the lipid spectrum in the groups did not differ depending on the level of AMH. There were also no differences in the regimens and doses of treatment with basic anti-inflammatory drugs and glucocorticoids. Menstrual cycle disorders were noted by 31% of patients with SSc versus 6.2% in the control ($p=0.004$). Premature ovarian insufficiency (POI) was detected in 6.8% of patients with SSc and none in the control group ($p=0.02$). Patients with SSc and POI did not differ in age, duration of illness, clinical manifestations and therapy of them without POI.

Conclusion. The concentration of AMH and testosterone was significantly lower in patients with. A decrease in ovarian reserve was significantly more often detected in women with SScs. Low ovarian reserve was more often detected in patients with diffuse form and subacute course of the disease. POI was more often observed in the group of SSc.

Key words: systemic sclerosis, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, premature ovarian insufficiency, interstitial lung damage

For citation: Goloeva RG, Ananyeva LP, Alekberova ZS, Glukhova SI, Cherkasova MV, Garzanova LA, Koneva OA, Reshetnyak TM. Ovarian reserve in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):349–355 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-349-355

Ведение

Системная склеродермия (ССД) – системное иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат иммунные нарушения, сочетающиеся с вазоспастическими сосудистыми реакциями и приводящие к активации фиброобразования и неконтролируемому отложению компонентов внеклеточного матрикса в тканях [1]. Многообразие клинической картины ССД обусловлено вовлечением в патологический процесс практически всех органов, а варианты течения варьируют от относительно благоприятных до быстро прогрессирующих и фатальных [2]. Заболеваемость ССД у женщин в 4–9 раз выше, чем у мужчин; средний возраст начала заболевания составляет около 40 лет. У половины женщин первые признаки ССД возникают в репродуктивном возрасте [3]. Известно о гендерных различиях заболевания: так, у мужчин чаще наблюдаются диффузная форма ССД, дигитальные язвы и гангрена, поражение сердца, интерстициальное поражение легких (ИПЛ); последнее является основной причиной смерти мужчин при ССД [1–6]. Кроме того, у мужчин чаще обнаруживаются антитела к топоизомеразе I (aSc170), в то время как у женщин – антитела к центримере (АЦА). Женщины ССД в целом имеют лучшую выживаемость, и основной причиной смерти у них является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [1–6]. Обсуждается роль половых гормонов в гендерном полиморфизме болезни. Наиболее важными половыми гормонами у женщин являются эстрогены с преобладанием эстрадиола (Е2) и эстрогена соответственно до и после менопаузы, в то время как у мужчин тестостерон является основным андрогеном. У мужчин уровень андрогенов достигает максимума после полового созревания, а затем постепенно снижается с возрастом. У женщин физиология половых гормонов более сложна и подвержена высокой изменчивости, особенно в фертильном возрасте, когда уровни эстрогена и прогестерона влияют на различные фазы менструального цикла, беременность и грудное вскармливание. Кроме того, на уровень половых гормонов могут влиять медицинские вмешательства, генетические нарушения и привычки повседневной жизни [3]. Известно о влиянии половых гормонов на аутоиммунитет и воспаление при ревматических заболеваниях (РЗ) [7–11]. Несмотря предполагаемую роль половых гормонов в патогенезе ССД (вклад в фиброз и васкулопатию), исследований в этой области мало.

В последние годы прослеживается тенденция планирования беременности женщинами в более зрелом возрасте по социальным и экономическим причинам. Это относится и к больным ССД, в связи с чем вопросы репродукции у них становятся более актуальными. Среди причин снижения фертильности у женщин с ССД называют преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ), снижение овариального резерва, сексуальную дисфункцию,

психологические проблемы, связанные с болезнью и нежеланием иметь детей [3–6]. Выбор лечебной тактики у данной когорты больных – сложная задача для ревматологов и врачей смежных специальностей.

ПНЯ – недостаточность функции яичников у женщин в возрасте до 40 лет, которая клинически характеризуется первичной или вторичной аменореей, гипоестрогемией и повышенным уровнем гонадотропинов в крови [7]. Распространенность ПНЯ в популяции составляет примерно 1%, а спонтанная ранняя менопауза возникает примерно у 5% женщин в возрасте от 40 до 45 лет [8]. ПНЯ может иметь генетическую или ятрогенную этиологию. В большинстве случаев причину данного состояния установить не удается, и ПНЯ носит так называемый идиопатический характер [9]. Ранее была замечена связь идиопатической ПНЯ с различными аутоиммунными заболеваниями. При этом в сыворотке крови пациентов были обнаружены циркулирующие антитела к нормальной ткани яичников, что послужило основанием для предположения о наличии аутоиммунного механизма в развитии данного состояния. Частота ПНЯ при аутоиммунных заболеваниях колеблется от 10 до 55% [9–11].

Женская фертильность начинает снижаться в начале третьего десятилетия жизни, что приводит к дополнительным проблемам при планировании беременности у зрелых женщин, связанным с истощением овариального резерва у пациенток ССД, поэтому важен поиск эффективных маркеров для прогнозирования потенциала яичников. Современные тесты для оценки овариального резерва включают гормональные (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), ингибин В, Е2, лютеинизирующий гормон (ЛГ)) и ультразвуковые (подсчет антральных фолликулов и измерение объема яичников) маркеры [12]. Эти тесты прямо или косвенно отражают количество оставшихся антральных фолликулов. Одним из наиболее чувствительных маркеров, характеризующих овариальный резерв яичников, является антимюллеров гормон (АМГ), который представляет собой гликопротеин из семейства трансформирующего фактора роста β [13]. Он секретируется только растущими фолликулами яичников, подавляя первичные фолликулы, и снижает чувствительность антральных фолликулов к ФСГ во время их циклического рекрутирования. АМГ является ранним надежным и прямым индикатором снижения функции яичников [14]. Концентрация АМГ в сыворотке крови стабильна на протяжении всего менструального цикла и коррелирует с остаточным фолликулярным пулом у женщин репродуктивного возраста [14–17]. Эти особенности физиологии АМГ делают его привлекательным маркером для характеристики потенциала яичников.

Цель исследования – оценить овариальный резерв у женщин с системной склеродермией и проанализировать связь концентрации антимюллерова гормона с основными проявлениями заболевания и терапией.

Материалы и методы

В одномоментное наблюдательное исследование включено 74 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет с достоверной ССД; группу контроля составили 32 здоровые женщины, соответствующие по возрасту. Возраст менее 40 лет был выбран, чтобы снизить влияние естественного возрастного угасания функции яичников. Все женщины, включенные в исследование, заполнили тематическую анкету, содержащую акушерский анамнез (характер менструальной и репродуктивной функции, наличие генитальной и экстрагенитальной патологии, исходы предыдущих беременностей; перенесенные внутриматочные вмешательства, коагулопатии в анамнезе). Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ССД верифицировался согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [18]. Забор крови проводился в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Концентрацию ФСГ, ЛГ, пролактина, Е2 и тестостерона определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). За нормальные значения принимали уровень ФСГ 3,0–12,0 мМе/мл, ЛГ – 0,5–10,5 мМе/мл, пролактина – 4,79–23,3 нг/мл, Е2 – 15–120 пг/мл и тестостерона – 0,2–1,0 нг/мл. АМГ определялся с использованием стандартного хемилюминисцентного анализа на парамагнитных частицах в сыворотке крови. Нормальным считался уровень АМГ 1,0–10,6 нг/мл. АМГ < 1,0 нг/мл расценивался как показатель снижения овариального резерва.

Средний возраст пациентов с ССД составил $32,5 \pm 5,7$ года, средний возраст дебюта ССД – $26,3 \pm 7,2$ года, медиана длительности болезни – 4,0 [3,0; 9,0] года; средний возраст в группе контроля – $29,3 \pm 5,2$ года ($p > 0,05$). У 42 (56,8%) пациенток была лимитированная форма ССД, у 25 (33,7%) – диффузная, у 7 (9,5%) – перекрестная.

Статистический анализ включал общепринятые параметрические и непараметрические методы. Для проверки корректности применения методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их несоответствия нормальному закону использовали аналогичные методы непараметрической статистики, т. е. проводили сравнение не исходных значений переменных, а их рангов. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся парный t-тест

для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и 25-го; 75-го перцентилей. Для анализа различия частот в двух независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона. Частота клинических проявлений оценивалась по отношению ко всем пациентам с помощью отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа влияния независимых факторов на исследуемую переменную использовался метод построения диаграммы форест-плот. Расчет выполнен с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и MetaAnalyst.

Результаты

Сравнение уровней исследуемых гормонов не выявило различий для ФСГ и ЛГ в основной и контрольной группах. Уровни АМГ и тестостерона при ССД были статистически значимо ниже, а концентрация пролактина и Е2 – выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

В связи с низкими значениями тестостерона и высоким уровнем Е2 у пациенток проанализировано отношение тестостерон/Е2, которое при ССД было статистически значимо ниже, чем в контроле.

Снижение овариального резерва (АМГ < 1 нг/мл) статистически значимо чаще выявлялось у пациенток с ССД, чем в группе контроля: соответственно в 32 случаях из 74 (43%) и в 3 случаях из 32 (9,4%; $p = 0,002$). Риск снижения АМГ у пациентов с ССД был в 7 раз выше, чем в контроле (ОШ = 7,030; 95% ДИ: 1,97–25,11). При низких значениях АМГ концентрация ФСГ была выше, чем при АМГ > 1 нг/мл; ее медиана составляла соответственно 7,82 [5,49; 10,98] и 5,62 [4,0; 7,56] мМе/мл ($p = 0,04$). Уровни других гормонов при низких и нормальных значениях АМГ были сопоставимы.

В таблице 2 приведена сравнительная характеристика больных ССД с низким и нормальным овариальным резервом. Пациенты с низким овариальным резервом были статистически значимо старше как в момент настоящего исследования, так и в дебюте заболевания, у них чаще выявлялись диффузная форма и подострое течение болезни.

Частота связанных с ССД органических поражений (сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, ИПЛ), иммунологических нарушений, повышения уровня маркеров

Таблица 1. Концентрация антимюллерова гормона и половых гормонов у пациенток с системной склеродермией и в группе контроля, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Гормоны	ССД (n=74)	Контроль (n=32)	p
АМГ, нг/мл	1,4 [0,5; 2,3]	2,4 [1,8; 3,3]	0,002
ФСГ, мМе/мл	6,7 [5; 8,6]	5,6 [4,5; 6,4]	нз
ЛГ, мМе/мл	6,0 [3,4; 10,5]	5,5 [2,5; 7,3]	нз
Пролактин, нг/мл	22,23 [14,08; 31,18]	10,2 [7,11; 16,68]	0,000001
Е2, пг/мл	140,2 [102,43; 179,74]	95,3 [64,50; 130,0]	0,002
Тестостерон, нг/мл	0,45 [0,2; 0,96]	1,6 [0,97; 2,5]	0,0001
Тестостерон/Е2	0,0036 [0,0016; 0,0077]	0,0178 [0,0154; 0,0206]	0,000001

Примечание: ССД – системная склеродермия; АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, Е2 – эстрадиол; нз – статистически не значимо

Таблица 2. Сравнительный анализ больных системной склеродермией с низким и нормальным овариальным резервом

Параметры	АМГ<1 нг/мл (n=32)	АМГ≥1 нг/мл (n=42)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	37 [34; 39]	32 [25; 34]	0,001
Длительность болезни (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 10]	4,7 [3; 9]	нз
Возраст дебюта ССД (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [25; 34,5]	25,5 [19; 29]	0,001
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,0 [19,5; 24,9]	21,7 [19,1; 23,1]	нз
Форма ССД, n (%)			
лимитированная	16 (50)	26 (61,9)	нз
диффузная	15 (46,9)	10 (23,8)	0,033
перекрестная	1 (3,1)	6 (14,3)	нз
Течение ССД, n (%)			
острое	4 (12,5)	5 (11,9)	нз
подострое	17 (53,1)	9 (21,4)	0,004
хроническое	11 (34,4)	28 (66,7)	0,005

Примечание: АМГ – антимюллеров гормон; ССД – системная склеродермия; ИМТ – индекс массы тела

воспаления (СОЭ, СРБ), характер липидного спектра в группах были сопоставимы. Не выявлено различий также по схемам и дозам лечения базисными противовоспалительными препаратами, (циклофосфаном (ЦФ), купренилом, микофеналата мофетилом, метотрексатом), ритуксимабом и глюкокортикоидами. ЦФ получали всего 20 наших пациентов, суммарные дозы колебались от 0,6 до 32 г (медиана – 2,5 [0,8; 6,0] г); продолжительность лечения – от 1 до 72 месяцев (медиана – 13,1 [2,0; 19,0] месяцев). Только у 3 пациенток суммарная доза ЦФ превышала 10 г.

Для анализа влияния независимых факторов (основные проявления ССД) на уровень АМГ нами был применен метод построения диаграммы форест-плот (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, низкий уровень АМГ ассоциируется с клиническими признаками нарушений микроциркуляции: наличием дигитальных язвочек, телеангиэктазий, капилляроскопических признаков микроангиопатии, а также с общей выраженностью фиброзирующего процесса, т. е. проксимальной склеродермией, склеродактилией (ОШ>1).

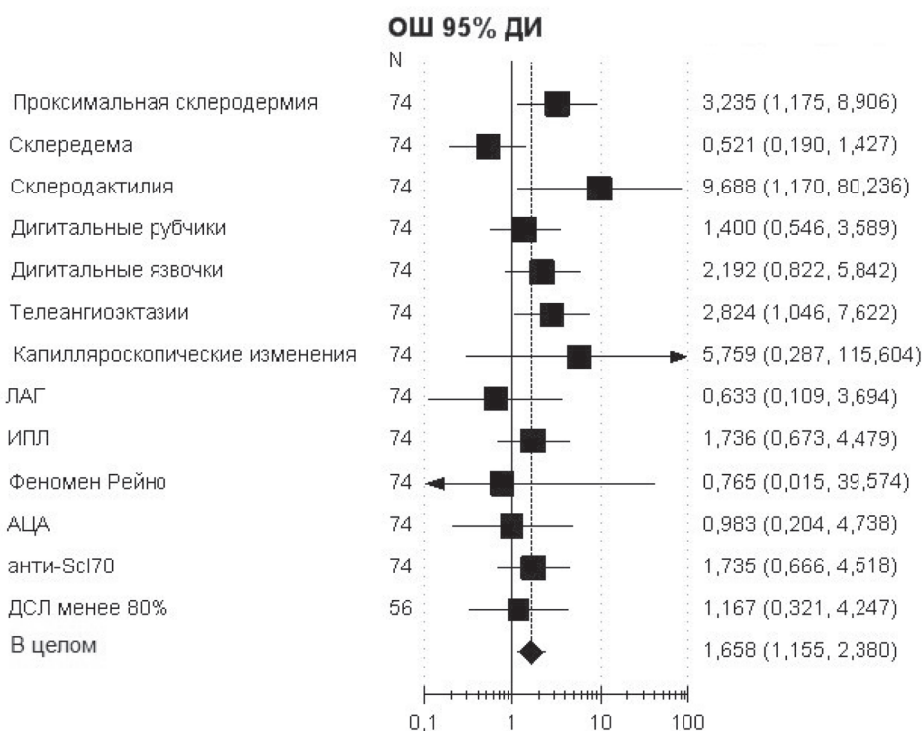


Рис. 1. Связь уровня антимюллерова гормона с основными проявлениями болезни. Квадраты, обозначающие отношение шансов (ОШ) признаков, характерных для больных системной склеродермией с низким антимюллеровым гормоном, расположены правее от вертикальной черты, проходящей через 1. Горизонтальные линии (усы) квадратов – 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): чем длиннее линии, тем шире ДИ и менее точны результаты исследования; стрелка указывает, что ДИ шире, чем пространство графика. ОШ статистически не значимо, если 95% ДИ включает 1. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; АЦА – антитела к центромере; анти-Sci70 – антитела к топоизомеразе I; ДСЛ – диффузионная способность легких

По данным гинекологического анамнеза, нарушения менструального цикла (клинические признаки снижения функции яичников – удлинение интервала между менструациями более 35 дней, а также укорочение менструального цикла на 5–7 дней, увеличение или уменьшение объема менструальных выделений) отмечали 23 (31%) из 74 пациенток и 2 (6,2%) из 32 женщин в контроле ($p=0,004$). При анализе клинической характеристики и уровня половых гормонов при наличии и отсутствии нарушений менструального цикла статистически значимых различий не выявлено. Аменорея или ПНЯ отмечалась у 5 (6,8%) пациенток, медиана возраста – 34,0 [26,0; 36,0] года; в группе контроля ПНЯ не встречалась ($p=0,02$). Длительность аменореи у больных варьировала от 6 до 24 месяцев. Продолжительность ССД с ПНЯ была относительно небольшой (от 9 мес. до 6 лет). При этом только две пациентки получали ЦФ в низкой суммарной дозе (0,6 г и 1,2 г соответственно). У всех пациентов с ПНЯ имелось снижение овариального резерва по уровню АМГ. Возраст, длительность болезни, клинические проявления и терапия ССД у пациентов с ПНЯ и без нее статистически значимо не различались.

Обсуждение

Известно, что РЗ могут оказывать отрицательное влияние на реализацию репродуктивной функции женщин, что, с одной стороны, обусловлено течением основного заболевания, которое может препятствовать наступлению и вынашиванию беременности, а с другой стороны – его терапией, способной отрицательно повлиять на состояние овариального резерва [19–25]. Патология репродуктивных органов при ССД изучена недостаточно. Известно, что у значительной части пациентов выявляются уплотнение влагалища, признаки сухости, изъязвления или трещины слизистых половых органов, сужение полового члена у мужчин, малый размер матки, изменения менструального цикла, диспареуния и заметное снижение оргазмической функции [26]. Многие практические вопросы репродуктивного здоровья при ССД пока не изучены.

Развитие в настоящее время вспомогательных репродуктивных технологий ставит вопросы их применения не только в условно здоровой популяции, но и при различных заболеваниях, в том числе и при РЗ [20]. Основной целью вспомогательных репродуктивных технологий является рождение здорового ребенка. Этот результат зависит от множества факторов, включая возраст женщины и эффект стимуляции яичников. В настоящее время клиницисты полагаются на характеристики пациентки, маркеры овариального резерва и историю лечения (если таковая имеется) при выборе стратегии стимуляции яичников, позволяющей обеспечить кратчайший срок для живорождения при наименьшем риске осложнений [27]. Разработка методики определения уровня АМГ открывает новую страницу в оценке овариального резерва и фертильности при разных заболеваниях, включая РЗ [15].

Проблема фертильности при ССД в литературе освещена недостаточно. В одном из исследований [3] по оценке овариального резерва у 31 пациентки с ССД нарушения выявлялись в 90% случаев, согласно критериям POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number, Стратегии, ориентированные на пациента, включающие индивидуальное количество яйцеклеток), и ассоциировались с диффузной формой ССД у 68% больных.

Факторами, связанными с преждевременной овариальной недостаточностью, по данным этих авторов, были высокая кумулятивная доза ЦФ ($p=0,02$) и продолжительность его применения ($p=0,02$). Ранняя менопауза в этой группе была выявлена у каждой третьей женщины и ассоциировалась с большой продолжительностью заболевания ($p=0,02$), высокой кумулятивной дозой ЦФ ($p=0,03$) и преднизолона ($p=0,02$). Следует отметить, что большая часть пациенток в этом исследовании имели диффузную форму болезни. В нашей работе пациентки были моложе, чем в упомянутом исследовании (соответственно $32,5 \pm 5,7$ и $39,1 \pm 6,3$ года), и в 2 раза реже имели диффузную форму болезни, что может в определенной степени объяснить более низкую частоту снижения овариального резерва.

Диффузная форма ССД отличается более тяжелым течением, которое приводит к распространенному фиброзу органов. Яичники у пациенток с ССД также вовлекаются в генерализованный процесс нарушений микроциркуляции и фиброобразования. Морфологические и клинические доказательства вовлечения яичников были получены уже в ранних работах профессора Н.Г. Гусевой, которая описывала поля склероза с участками глиоза и атрофии ткани яичников [28]. Снижение АМГ в нашем исследовании ассоциировалось с диффузной формой и подострым течением ССД (табл. 2), а также наиболее значимо – со склеродактилией и капилляроскопическими изменениями (рис. 1). Наблюдавшаяся нами ассоциация снижения уровня АМГ с такими проявлениями болезни, как склеродактилия и капилляроскопические изменения, может также свидетельствовать о роли сосудистых изменений в нарушении овариального резерва при ССД. Полученные нами данные показывают, что молодые (до 40 лет) пациентки с диффузной формой и подострым течением болезни представляют группу риска преждевременного снижения овариальной функции, что необходимо учитывать при разработке персонализированного плана терапии.

Уровни E2 и пролактина в настоящем исследовании были статистически значимо повышены у пациентов по сравнению с контролем, но находились в пределах нормальных значений. Поскольку мы определяли уровни гормонов в ранней фолликулярной фазе у всех включенных в исследование женщин, выявленные нами различия в гормональном профиле у пациенток и здоровых женщин не могут быть связаны с различиями в фазах менструального цикла. Следует отметить снижение уровня тестостерона у женщин с ССД по сравнению с контролем, хотя средний уровень его также находится в пределах нормальных значений. У женщин тестостерон образуется в процессе периферической трансформации, а также при синтезе в клетках внутренней оболочки фолликула яичников и сетчатого слоя коры надпочечников. Сохранение низкого отношения тестостерона к E2, возможно, связано с компенсаторной активацией процесса трансформации тестостерона в эстрогены для поддержания концентрации E2 в пределах нормальных значений.

Другие исследованные гормоны у пациентов с нормальным и сниженным уровнем АМГ были сопоставимы, кроме ФСГ, который был выше у пациентов с низким уровнем АМГ. Такое соотношение ФСГ и АМГ соответствует физиологическим закономерностям, когда снижение функции яичников с возрастом сопровождается увеличением уровня ФСГ и уменьшением содержания АМГ. У пациенток с ССД выявленные изменения отражают тенденцию

к более раннему угасанию функции яичников по сравнению со здоровым контролем.

Влияние ЦФ на овариальный резерв при РЗ изучалось в ряде работ и зависит от возраста начала терапии ЦФ и кумулятивной дозы ЦФ независимо от способа введения [20, 23, 29–31]. В проспективном исследовании [32] 8 пациенток с ССД получали ЦФ в низкодозовом режиме в течение 6 месяцев (по 500 мг на неделях 0, 1, 2, 6, 10, 14, 18 и 22). Развитие аменореи оценивалось во время лечения и в течение следующих 12 месяцев. Отмечалось, что ни один пациент не прекратил лечение из-за неблагоприятных реакций. Лейкопения, ПНЯ, геморрагический цистит, микроскопическая гематурия и токсичность для печени не регистрировалась ни в одном случае. Авторы пришли к заключению, что низкие дозы внутривенного ЦФ относительно безопасны, по крайней мере в краткосрочной перспективе. Необходимы дальнейшие исследования для оценки как эффективности, так и долгосрочной безопасности. Нами также не получено данных в пользу негативного влияния ЦФ на овариальную функцию, включая ПНЯ. В этом плане интересен случай пациентки, получавшей ЦФ в течение 72 месяцев (с 25 до 30 лет), суммарная доза составила 32 г; после отмены ЦФ она длительно принимала метипред по 8 мг/сут. и родила двух здоровых детей (в возрасте 32 и 35 лет). Этот пример демонстрирует возможность сохранения фертильности у молодой женщины даже после массивной терапии ЦФ.

В то же время Ё. Vinet и соавт. [33] в ретроспективном наблюдении за 1070 женщинами с ССД выявили корреляцию менопаузы с более низким кожным счетом при диффузной ССД, в отличие от предменопаузального периода, и авторы не исключают, что это связано с более агрессивным лечением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton C, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Овсянникова ОБ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Десинова ОВ, Шаяхметова РУ, и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии. Часть 2. Безопасность и осложнения. *Современная ревматология*. 2021;15(1):66-72. [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Koneva OA, Garzanova LA, Desinova OV, Shayakhmetova RU, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis. Part 2. Safety and complications. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):66-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-66-72
- Jutiviboonsuk A, Salang L, Eamudomkarn N, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Foocharoen C. Prevalence and clinical associations with premature ovarian insufficiency, early menopause, and low ovarian reserve in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2267-2275. doi: 10.1007/s10067-020-05522-5
- Steen V, Medsger T. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):763-768. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<763::AID-ANR21>3.0.CO;2-V
- Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, Lachenbruch PA, Pitkin RM, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):580-587. doi: 10.1016/0002-9378(95)90576-6
- Nigam A, Prakash A, Sharma S, Kumar N. Premature ovarian failure – an unusual manifestation of systemic sclerosis. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(1):58-60. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_77_16
- Kauffman R, Castracane V. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: Pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(5):513-520. doi: 10.1089/154099903766651649
- Kalantaridou S, Davis S, Nelson L. Premature ovarian failure. *Endocrin Metab Clin*. 1998;27:989-1006. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70051-7
- Anasti J. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*. 1998;70:1-15. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00099-5
- Coulam C, Ryan R. Prevalence of circulating antibodies directed toward ovaries among women with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1985;9:23-24. doi: 10.1111/j.1600-0897.1985.tb00336.x
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure G, Bene M. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004;10:163-175. doi: 10.1093/humupd/dmh014
- Gasparin AA, Chakr RM, Brenol CV, Palominos PE, Xavier RM, Souza L, et al. Hormônio anti-Mülleriano como preditor de reserva ovariana em pacientes lúpicas: Uma revisão [Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients: A review]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(4):363-367 (In Portuguese). doi: 10.1016/j.rbr.2014.05.008
- Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: A gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev*. 1993;14(2):152-164. doi: 10.1210/edrv-14-2-152
- La Marca A, Stabile G, Arsenio A, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3103-3107. doi: 10.1093/humrep/del291
- Visser J, De Jong F, Laven J, Themmen A. Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006;131(1):1-9. doi: 10.1530/rep.1.00529
- Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):162-164. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.013

Заключение

По сравнению со здоровым контролем при ССД у женщин детородного возраста выявляются признаки нарушения функции яичников, включая уменьшение овариального резерва.

Снижение уровня АМГ у женщин с ССД возникает статистически значимо чаще, а риск снижения овариального резерва повышается в 7 раз. Низкий уровень АМГ ассоциируется с повышением концентрации ФСГ, нарушениями менструального цикла и развитием ПНЯ, что косвенно отражает более раннее угасание функции яичников с потенциальной утратой фертильности. Выявленные нарушения позволяют говорить о перспективности дальнейшего изучения вопросов репродукции при ССД и целесообразности использования вспомогательных репродуктивных технологий, включая своевременное сохранение яйцеклеток.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по фундаментальной научной теме № 12204004000-7 «FURS-2022-003».

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.

17. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034
18. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098
19. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: Impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1709-1712. doi: 10.1093/rheumatology/kev124
20. Власова ГА, Перминова СГ, Кошелева НМ. Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Гинекология*. 2021;23(2):167-172. [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM. Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Gynecology*. 2021;23(2):167-172 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200739
21. Yalçın Bahat P, Kadiroğulları P, Topbas Selcuki NF, Yücel B, Çakmak K, Üreyen Özdemir E. Ovarian reserve in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):189-193. doi: 10.1007/s00404-020-05824-8
22. Brouwer J, Laven J, Hazes J, Schipper I, Dolhain R. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1534-1538. doi: 10.1002/acr.22013
23. Алекберова ЗС, Егорова ОН, Голоева РГ, Черкасова МВ. Антимюллеров гормон при системной красной волчанке. *Современная ревматология*. 2021;15(1):105-110. [Alekbberova ZS, Egorova ON, Goloeva RG, Cherkasova MV. Anti-Müllerian hormone in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):105-110 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-105-110
24. Luo W, Mao P, Zhang L, Chen X, Yang Z. Assessment of ovarian reserve by serum anti-Müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(2):207-215. doi: 10.21037/apm.2020.02.11
25. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*. 1997;18(1):107-134. doi: 10.1210/edrv.18.1.0291
26. Vural B, Caliskan E, Doger E, Ercin C. Uterine prolapse in a young nulligravida with scleroderma and premature ovarian failure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003;16:415-417. doi: 10.1007/s00192-004-1269-y
27. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON criteria-the why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;17(9):461. doi: 10.3389/fendo.2018.00461
28. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2004. [Sigidin YaA, Guseva NG., Ivanova MM. Diffuse diseases of connective tissue. A manual for physicians. Moscow: Meditsina; 2004 (In Russ.)].
29. Mok C, Lau C, Wong R. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*. 1998;41:831-837. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1
30. Laskari K, Zintzaras E, Tzioufas AG. Ovarian function is preserved in women with severe systemic lupus erythematosus after a 6-month course of cyclophosphamide followed by mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):83-86.
31. Ioannidis J, Katsifis G, Tzioufas A, Moutsopoulos H. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(10):2129-2135.
32. D'Angelo S, Cuomo G, Paone C, Colutta E, La Montagna G, Valentini G. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: A preliminary safety study. *Clin Rheumatol*. 2003;22(6):393-396. doi: 10.1007/s10067-003-0756-8
33. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R130. doi: 10.1186/ar4587

Голоева Р.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

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

Алекберова З.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-718X>

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

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

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

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

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

Ревматические заболевания как причина госпитализации больных по скорой помощи

А.С. Повзун^{1,2,3}, В.И. Мазуров⁴, Е.В. Щемелева², К.А. Повзун², Е.Ю. Ковальчук², В.А. Костенко²

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова ФМБА России» 194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4
²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» 192242, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3
³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 195067, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

¹North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov 194291, Russian Federation, Saint Petersburg, Kultura avenue, 4
²Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanelidze 192242, Russian Federation, Saint Petersburg, Budapeshtskaya str., 3

Изучение встречаемости боли в проекции суставов (БПС) является важной медико-социальной задачей, решение которой позволяет определить объем необходимых сил и средств для организации оказания медицинской помощи таким пациентам. Впервые в Российской Федерации на базе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (НИИ СП) в клиническую практику внедрена концепция оказания медицинской помощи пациентам с БПС. Изучение данных о распространенности БПС, месте и роли ревматических заболеваний (РЗ) позволяет наметить пути улучшения диагностических и лечебных алгоритмов, сокращая время диагностики и оптимизируя продолжительность стационарного этапа лечения. Увеличение доли пациентов, направляемых на амбулаторный этап, позволяет рационально использовать профильные койки в стационаре и дает существенный экономический эффект для системы здравоохранения.

РЗ являются второй по частоте причиной БПС. Их частота среди больных, направляемых на госпитализацию в НИИ СП, составила в среднем 2,69%. Проведен анализ структуры входящего потока пациентов с БПС и нозологической структуры РЗ. Остеоартрит, ревматоидный артрит и подагрический артрит являются ведущими причинами возникновения БПС.

Ключевые слова: боль, распространенность, структура госпитализации, ревматологические заболевания
Для цитирования: Повзун АС, Мазуров ВИ, Щемелева ЕВ, Повзун КА, Ковальчук ЕЮ, Костенко ВА.

Ревматические заболевания как причина госпитализации больных по скорой помощи. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):356–360.

RHEUMATIC DISEASES AS A REASON FOR EMERGENCY HOSPITALIZATION

Anton S. Povzun^{1,2,3}, Vadim I. Mazurov⁴, Elena V. Shchemeleva², Ksenia A. Povzun², Evgeny Yu. Kovalchuk², Viktor A. Kostenko²

The study of pain in the projection of joints occurrence is an important medical and social task, the solution of which makes it possible to determine the amount of necessary forces and means for the organization of medical care for these patients. For the first time in Russian Federation on the basis of Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanelidze the concept of providing medical care to patients with pain in the projection of joints was introduced into clinical practice. The study of the prevalence of pain in the projection of joints data, places and roles of rheumatological diseases (RD) allows to outline ways to optimize diagnostic and therapeutic algorithms, reducing the time of diseases diagnosis and optimizing the inpatient stage of treatment duration. An increase in the proportion of patients referred to the outpatient stage allows rational use of specialized beds in the hospital and gives a significant economic effect for the healthcare system.

RD are the second most common cause of pain in the projection of joints. Its average percentage of patients referred for hospitalization was 2.69% of the total number of patients in the Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanelidze. The structure of the incoming flow of patients with pain in the projection of joints was analyzed, the nosological structure of patients with RD was evaluated. Osteoarthritis, rheumatoid arthritis and gouty arthritis are the leading causes of pain in the projection of joints.

Key words: pain, prevalence, structure of hospitalization, rheumatological diseases

For citation: Povzun AS, Mazurov VI, Shchemeleva EV, Povzun KA, Kovalchuk EYu, Kostenko VA. Rheumatic diseases as a reason for emergency hospitalization. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):356–360 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-356-360

Введение

Боль является частой причиной обращения за медицинской помощью. Среди первичных обращений к врачу от 10 до 20% пациентов имеют симптомы болезней костно-мышечной системы (БКМС) [1–3].

Общая заболеваемость БКМС в 2018 г. в Российской Федерации (РФ) составила 19611,6 тыс., демонстрируя рост по сравнению с данными 2017 г. (19261,6 тыс.) и 2010 г. (18306,2 тыс.). Заболеваемость на 100 000 населения в эти годы составила соответственно 13356,6, 13117,2 и 12815,0 случаев [4]. Общая заболеваемость в 2019 г. продолжала расти

и составила 20023,6 тыс. (заболеваемость на 100 000 населения – 13643,3 случая) [5]. Данные по заболеваемости за 2020 и 2021 г. искажены влиянием ограничений обращаемости пациентов за медицинской помощью вследствие эпидемии COVID-19.

Ревматические заболевания (РЗ) сопровождаются наличием боли и припухлости суставов, что является наиболее частой причиной обращения таких пациентов к врачу.

Лечение РЗ осуществляется в плановом порядке, поэтому организация оказания скорой медицинской помощи пациентам с болью в проекции суставов (БПС) является актуальной задачей [6, 7].

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8
⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 195067, Russian Federation, Saint Petersburg, Piskarevsky avenue, 47

Контакты: Повзун Антон Сергеевич, a.s.povzun@gmail.com
Contacts: Anton Povzun, a.s.povzun@gmail.com

Поступила 12.01.2023
Принята 26.04.2023

С 2008 г. в г. Санкт-Петербурге осуществляется программа по госпитализации пациентов с БПС в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (НИИ СП) с целью верификации диагноза, проведения симптоматической и патогенетической терапии [8, 9]. Наряду с оказанием медицинской помощи пациентам, одной из задач этой программы являлось изучение структуры входящего потока больных с БПС и места ревматической патологии в этой структуре.

Целью настоящей работы являлось изучение структуры входящего потока пациентов с болью в проекции суставов.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинских карт 796 756 больных, направленных на стационарное лечение в НИИ СП в период с 2008 по 2019 г. Учитывался входящий диагноз направления на госпитализацию, указания на боли в проекции суставов. Помимо диагноза БПС, в диагнозах направления учитывались указания на «боли в суставах», «острый суставной синдром» (ОСС), «суставной синдром», «корешковый синдром», «боли в спине» и т. п. Причины БПС устанавливались непосредственно на этапе поступления пациента в стационарное отделение скорой медицинской помощи (СО СМП).

В онкологическую когорту включались больные с жалобами на боли в суставах, при обследовании которых выявлялось онкологическое заболевание. Клиническими проявлениями в данной ситуации являлись как артрит, так и артралгии, связанные с паранеопластическим синдромом. В этом случае причиной ОСС была «немая» опухоль, единственным проявлением которой являлось наличие БПС.

Был проведен анализ входящих диагнозов, содержащих указания на ОСС, и медицинских карт пациентов, у которых

при обследовании был подтвержден диагноз РЗ. Суммарно в период с 2008 по 2019 г. было выявлено 21 462 таких пациента. Эта работа была одобрена этическим комитетом НИИ СП. Полученные данные обрабатывали с применением статистических пакетов программ Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США); применяли методы описательной статистики. Количественные переменные описывались числом больных. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

Результаты

За период с 2008 по 2019 г. на госпитализацию в НИИ СП были направлены 796 756 пациентов; БПС имелся у 21 462 из них (табл. 1). Удельный вес больных с БПС варьировал от 1,36 до 3,39%. В среднем на госпитализацию в НИИ СП ежегодно направлялись 2,69% пациентов с БПС.

Они были разделены на две группы. В первую вошли пациенты, направленные по результатам обследования в СО СМП на амбулаторное лечение ($n=11705$), во вторую – больные, госпитализированные в специализированные отделения ($n=9757$; табл. 1). Доля больных, направленных на амбулаторное лечение, с 2008 по 2019 г. увеличилась с 32,83 до 47,30% и достигла максимального значения (64,59%) в 2012 г. Общее количество больных БПС, направленных на амбулаторное лечение, составило 11 705, или 54,5%.

Пациенты с БПС в зависимости от профиля диагноза были разделены на 6 когорты (табл. 2): травматологическую ($n=929$), инфекционную ($n=142$), неврологическую ($n=14247$), онкологическую ($n=86$), ревматологическую ($n=5260$), а также когорту пациентов, у которых поражение суставов было исключено ($n=798$).

Таблица 1. Количество и варианты лечения пациентов с болью в проекции суставов

Категории больных	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Направлено всего, <i>n</i>	58231	65389	59410	60958	61354	65636	60770	66078	70418	74617	75799	78096	
БПС	<i>n</i>	792	1165	1502	1813	1858	1944	2047	1961	2097	1895	1739	2649
	%	1,36	1,78	2,52	2,97	3,03	2,96	3,37	2,97	2,98	2,53	2,29	3,39
Стационарное лечение БПС	<i>n</i>	532	682	868	827	658	707	859	767	763	893	805	1396
	%	67,17	58,54	57,79	45,62	35,41	36,37	41,96	39,11	36,39	47,12	46,29	52,70
Амбулаторное лечение БПС	<i>n</i>	260	483	634	986	1200	1237	1188	1194	1334	1002	934	1253
	%	32,83	41,46	42,41	54,38	64,59	63,63	58,04	60,89	63,61	52,88	53,71	47,30

Примечание: БПС – боль в проекции суставов

Таблица 2. Распределение пациентов с болью в проекции суставов по профилю заболевания

Когорты	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
БПС	792	1165	1502	1813	1858	1944	2047	1961	2097	1895	1739	2649
Травматология	133	56	69	58	62	65	80	35	109	100	112	50
Инфекционные болезни	3	9	3	9	12	18	18	10	18	16	2	24
Неврология	487	845	985	1229	1225	1478	1237	1460	1443	1190	1032	1636
Онкология	12	8	4	10	6	19	11	4	7	2	2	1
Ревматология, n (%)	84 (10,61)	198 (17)	385 (25,63)	421 (23,22)	430 (23,14)	283 (14,56)	615 (39,04)	383 (19,53)	452 (21,56)	552 (29,13)	570 (32,78)	887 (33,48)
Поражение суставов исключено	73	49	56	86	123	81	86	69	68	35	21	51

Примечание: БПС – боль в проекции суставов; все данные представлены как n, если не указано иначе

Таблица 3. Количество госпитализированных и направленных на амбулаторное лечение больных ревматическими заболеваниями

Лечение		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Стационарное	n	65	157	265	245	221	158	259	190	200	243	252	366
	%	77,38	79,3	68,83	58,19	51,4	55,83	42,11	49,61	44,25	44,02	44,21	41,26
Амбулаторное	n	19	41	120	176	209	125	356	193	252	309	318	521
	%	22,62	22,7	31,17	41,81	48,6	44,17	57,89	50,39	55,75	55,98	55,79	58,74

Обсуждение

Реализованная концепция СО СМП оптимально сочетается с организацией оказания медицинской помощи больным с БПС в стационаре скорой медицинской помощи. Она дает возможность не направлять больных, доставленных для госпитализации по скорой помощи, сразу на стационарное лечение, а обследовать, уточнить диагноз, при необходимости провести симптоматическую терапию в условиях СО СМП и направить на амбулаторное лечение. Такая возможность является принципиальным отличием СО СМП от приемного отделения, которое не проводит лечение больных, а лишь выполняет «диспетчерские» функции, направляя входящий поток пациентов в профильные отделения. Юридически закрепленное право проведения лечения больных в СО СМП позволяет в значительной части случаев (табл. 1) направлять их на амбулаторное лечение, уменьшая тем самым нагрузку на стационар.

При проведении анализа пациентов с БПС рассматривались все случаи с локализацией боли в проекции суставов. Эта симптоматика получала нозологическую трактовку уже при обследовании в СО СМП. РЗ являются второй по частоте причиной возникновения БПС после неврологических заболеваний, наиболее частой среди которых был остеохондроз, являющийся по сути проявлением остеоартрита (ОА) с поражением суставов позвоночного столба. Наиболее частой причиной направления больных было «обострение остеохондроза». Вторичное по своему генезу присоединение корешкового синдрома (вследствие отека или сдавления остеофитами) не противоречит трактовке остеохондроза как заболевания с первичным поражением суставов.

При дальнейшем рассмотрении была проведена оценка структуры ревматологической когорты. Анализ количества больных РЗ и их доля в общем объеме направленных на госпитализацию больных с БПС представлены в таблице 2. Доля когорты РЗ в разные годы варьировала от 10,61 до 39,04%. Средняя частота РЗ составила 24,51%.

Также отдельно был проведен анализ соотношения больных РЗ, направленных по результатам обследования на амбулаторный этап лечения и госпитализированных в стационар (табл. 3). Если в 2008 г. доля больных РЗ, направленных на стационарное лечение, более чем в три раза превышала долю больных, направленных на амбулаторный этап, то в последние годы эти доли практически сравнялись. Увеличение доли пациентов, направляемых на амбулаторный этап, позволяет рационально использовать профильные койки в стационаре и дает существенный экономический эффект для системы здравоохранения.

Среди пациентов, направленных на стационарное лечение, был проведен анализ встречаемости наиболее распространенных форм РЗ (табл. 4). Первые три места по частоте среди госпитализированных больных РЗ с БПС (рис. 1) занимали пациенты с ОА (n=1207 – 46%), ревматоидным артритом (РА; n=516 – 20%) и подагрическим артритом (ПА; n=345 – 13%). Эти три группы составили 78,9% от общего числа госпитализированных ревматологических больных.

Проведенный анализ входящего потока пациентов с БПС в НИИ СП на протяжении 12 лет наблюдения и места больных РЗ в его структуре позволил получить впервые в РФ уникальный материал. Анализ литературных

Таблица 4. Распределение госпитализированных больных ревматическими заболеваниями по нозологическим формам в 2008–2019 гг., n

Заболевания	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
РЗ	65	157	265	245	221	158	259	190	200	243	252	366
ОА	32	68	109	82	80	60	160	105	96	93	103	219
РА	13	47	77	82	54	30	30	25	30	51	33	44
ПА	4	18	36	39	39	32	36	19	23	37	39	23
ПсА	0	3	1	2	1	2	0	0	2	5	7	6
РеА/ААИ	1	12	21	27	25	16	27	25	18	8	15	15
СКВ	12	5	8	7	14	4	0	0	3	4	3	3
Васкулиты	2	2	2	1	4	1	1	1	2	1	0	2
Прочее	1	2	11	5	4	13	5	15	26	44	52	54

Примечание: РЗ – ревматические заболевания; ОА – остеоартрит; РА – ревматоидный артрит; ПА – подагрический артрит; ПсА – псориатический артрит; РеА – реактивный артрит; ААИ – артрит, ассоциированный с инфекцией; СКВ – системная красная волчанка

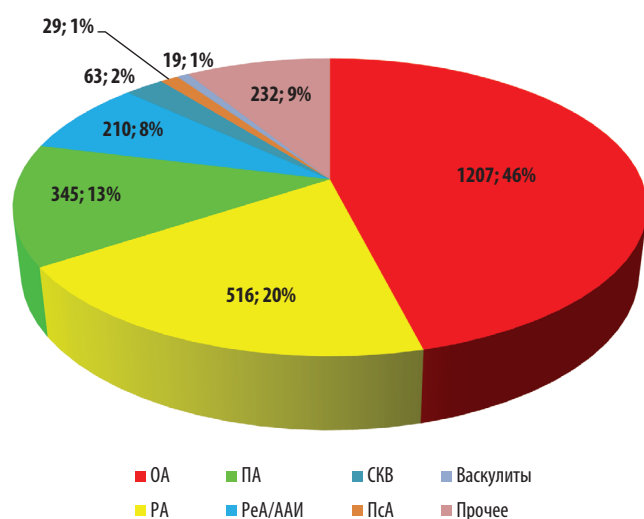


Рис. 1. Распределение нозологических форм в стационарной группе больных ревматическими заболеваниями: ОА – остеоартрит; РА – ревматоидный артрит; ПА – подагрический артрит; РеА – реактивный артрит; ААИ – артрит, ассоциированный с инфекцией; СКВ – системная красная волчанка; ПсА – псориатический артрит

данных не выявил аналогичных работ, посвященных организации госпитализации пациентов с БПС в стационары скорой медицинской помощи, определению структуры входящего потока таких пациентов и роли РЗ в его формировании.

Концепция оказания помощи при БПС была реализована в Санкт-Петербурге впервые в РФ с целью обеспечения возможности закрыть пробел в маршрутизации пациентов. Ревматологические отделения и стационары работают исключительно в плановом порядке, при этом до сих пор не был определен порядок госпитализации больных, нуждающихся в лечении по неотложным показаниям. Такие пациенты ранее направлялись на лечение в любой дежурный стационар, при этом зачастую диагноз «подгонялся» под профиль дежурящего учреждения с целью обеспечения приема пациента. Такой подход не обеспечивал оказания должной медицинской помощи; больные госпитализировались в учреждение, которое не имело опыта, навыков и возможности проведения

дифференциальной диагностики БПС, не говоря уже о проведении специфической терапии больным РЗ.

Количество коек в стационаре скорой помощи всегда является дефицитным, поэтому возможность оптимизации потока пациентов, направление на стационарное лечение исключительно нуждающихся в нем больных (в плановых стационарах можно столкнуться с противоположным подходом – госпитализацией больных для обеспечения заполнения и работы койки) представляют собой тот рациональный подход, который, с одной стороны, обеспечивает возможность госпитализации пациентов в режиме 24/7, а не в плановом порядке после нескольких недель или месяцев ожидания, а с другой – позволяет госпитализированным в течение первых суток получить специализированную помощь профильного специалиста.

Определение структуры входящего потока на протяжении 12 лет поступления пациентов в НИИ СП позволило получить достоверную информацию о его распределении. Оценив среднее число пациентов внутри каждой когорты, можно получить достоверные данные о среднем количестве поступающих больных по каждому из выделенных направлений, что позволяет оценить ежедневную, еженедельную и ежемесячную нагрузку на специалистов конкретного профиля, участвующих в оказании медицинской помощи таким пациентам. Эта информация важна как для оптимизации нагрузки на дежурную службу СО СМП, так и для прогнозирования реального поступления пациентов в профильные отделения стационара.

Навыки диагностики и лечения больных в СО СМП, которые приобретают врачи по специальности «скорая помощь», позволяют, с одной стороны, направлять большее количество пациентов на амбулаторное лечение, а с другой – снижать нагрузку как на дежурных врачей-специалистов (хирургов, травматологов, неврологов), так и на врачей профильных стационарных отделений. Наличие в штате многопрофильного стационара скорой помощи врачей-ревматологов позволяет не только осуществлять симптоматическую терапию, направленную на купирование БПС, но и назначать или корректировать специфическую терапию РЗ (как специализированную, так и высокотехнологичную), что не осуществляется в других стационарах скорой помощи.

Выводы

1. Поражение суставов является распространенной социально значимой патологией, требующей организации оказания медицинской помощи по неотложным показателям отдельно от реализованной концепции плановой госпитализации в ревматологические отделения стационаров.

2. Доля ежегодно направляемых на госпитализацию в НИИ СП пациентов с БПС составила в среднем 2,69%.

3. Ревматические заболевания являются второй по частоте причиной БПС.

4. Увеличение доли пациентов, направляемых на амбулаторный этап, позволяет рационально использовать профильные койки в стационаре и дает существенный экономический эффект для системы здравоохранения.

5. ОА, РА и ПА являются ведущими причинами возникновения БПС среди пациентов с РЗ.

Таким образом, изучение входящего потока пациентов с БПС, определение роли РЗ в его развитии, а также нозологической структуры РЗ, связанных с БПС, позволяет оптимизировать оказание медицинской помощи, уточнить нагрузку на врачей-специалистов и необходимость таких пациентов в стационарном лечении.

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

- Karreman MC, Weel AE, van der Ven M, Vis M, Tchetverikov I, Nijsten TEC, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in primary care patients with psoriasis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):924-931. doi: 10.1002/art.39530
- Schulpen GJ, Vierhout WP, van der Heijde DM, Landewé RB, Winkens RA, van der Linden S. Joint consultation of general practitioner and rheumatologist: Does it matter? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):159-161. doi: 10.1136/ard.62.2.159
- Walsh NE, Brooks P, Hazes JM, Walsh RM, Dreinhöfer K, Woolf AD, et al.; Bone and Joint Decade Task Force for Standards of Care for Acute and Chronic Musculoskeletal Pain. Standards of care for acute and chronic musculoskeletal pain: The Bone and Joint Decade (2000–2010). *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(9):1830-1845. doi: 10.1016/j.apmr.2008.04.009
- Росстат. Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник. М.;2019. [Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia 2019: Statistical collection. Moscow;2019 (In Russ.)].
- Росстат. Здравоохранение в России 2021: Статистический сборник. М.;2021. [Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia 2021: Statistical collection. Moscow;2021 (In Russ.)].
- Мазуров В.И., Повзун А.С. Острый суставной синдром. *Скорая медицинская помощь.* 2009;10(4):33-38. [Mazurov VI, Povzun AS. Acute articular syndrome. *Emergency Medical Care.* 2009;10(4):33-38 (In Russ.)].
- Повзун А.С., Мазуров В.И. Острый суставной синдром. Концепция оказания неотложной помощи в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):456-460. [Povzun AS, Mazurov VI. Acute articular syndrome. The concept of emergency care in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):456-460 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-456-460
- Мазуров В.И., Лиля А.М., Повзун А.С. Дифференциальная диагностика при остром суставном синдроме. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2012;4(3):87-98. [Mazurov VI, Lila AM, Povzun AS. Differential diagnosis in acute articular syndrome. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2012;4(3):87-98 (In Russ.)].
- Повзун А.С., Лиля А.М., Мазуров В.И. Принципы лечения при остром суставном синдроме. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2013;5(1):101-107. [Povzun AS, Lila AM, Mazurov VI. The principles of management in acute articular syndrome. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2013;5(1):101-107 (In Russ.)].

Повзун А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3507>

Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Щемелева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3566-6761>

Повзун К.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-8815>

Ковальчук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4606-4678>

Костенко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9685-7268>

Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента!

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

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

Контакты: Полищук Елена Юрьевна,
dr.pogozheva@gmail.com
Contacts:
Elena Polishchuk,
dr.pogozheva@gmail.com

Поступила 13.03.2023
Принята 26.04.2023

Е.Ю. Полищук¹, А.Е. Каратеев¹, А.С. Потапова¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Хлабошина¹, В.Н. Амирджанова¹, А.М. Лила^{1,2}

Достижение хорошего результата лечения ревматических заболеваний (РЗ) требует регулярного динамического наблюдения за состоянием пациентов и коррекции проводимой терапии при ее недостаточной эффективности или непереносимости. При этом оценка состояния больных должна основываться на четких критериях, позволяющих объективизировать основные проявления болезни. Для этого применяется расчет стандартных индексов активности и тяжести РЗ (DAS28, CDAI, SDAI, BASDAI, ASDAS, DAPSA, PsARC, PASI и др.). Однако такая методика не всегда позволяет оценить принципиально важные параметры результата лечения – удовлетворенность и хорошее самочувствие пациента. Согласно данным серии исследований, недостаточная удовлетворенность проводимой терапией может отмечаться у ≈25% пациентов с системными РЗ, которые находятся в состоянии ремиссии/низкой воспалительной активности по стандартным индексам. Более того, в 20–30% случаев имеется серьезное расхождение в оценках результатов терапии между пациентом и его лечащим врачом.

Поэтому более точная оценка состояния пациента требует, помимо расчета стандартных индексов, обязательного анализа показателей, оцениваемых самим пациентом – боли, нарушения функции, общей оценки активности заболевания, усталости (утомляемости) и др. Ценным инструментом для определения самочувствия и хорошего результата терапии с точки зрения самого пациента является PASS (Patient Acceptable Symptom State, состояние симптомов, приемлемое для пациента). Этот простой и достаточно информативный показатель хорошо коррелирует с основными симптомами и параметрами ремиссии/низкой активности РЗ. Анализ PASS может использоваться при телемедицинском контроле состояния больных, когда невозможно провести их объективное обследование. Совместное использование PASS и стандартных индексов позволяет лучше оценить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов с РЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ревматоидный артрит, оценка активности, показатели, оцениваемые пациентом, PASS

Для цитирования: Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Потапова АС, Филатова ЕС, Хлабошина ВН, Амирджанова ВН, Лила АМ. Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента! *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):361–368.

NEED TO ASSESS THE EFFECT OF THERAPY? ASK THE PATIENT!

Elena Yu. Polishchuk¹, Andrey E. Karateev¹, Alena S. Potapova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Viktoriya N. Khlaboshchina, Vera N. Amirjanova¹, Alexander M. Lila^{1,2}

Achieving a good treatment outcome in rheumatic diseases (RD) requires regular, dynamic patient monitoring and therapy correction if it is not effective or intolerant. The patient assessment must be based on clear criteria to objectify the main manifestations of the disease. For this purpose, the calculation of standard activity and severity indices (DAS28, CDAI, SDAI, BASDAI, ASDAS, DAPSA, PsARC, PASI, etc.) is used. However, this methodology does not always allow the assessment of the fundamentally important parameters of treatment outcome – patient satisfaction and well-being. According to a series of studies, poor therapy satisfaction may be observed in ≈25% of patients with systemic RD who are in remission/low disease activity according to standard indices. Moreover, in 20–30% of cases there is a major discrepancy in the assessment of therapy outcome between the patient and physician.

Therefore, a more accurate assessment of the patient's condition requires, in addition to the calculation of standard indices, the mandatory analysis of patient-reported outcomes – pain, functional impairment, general assessment of disease activity, fatigue, etc. A valuable tool for determining well-being and good therapy outcome from the patient's point of view is the PASS (“patient acceptable symptom state”). This simple and quite informative index correlates well with core symptoms and indicators of remission/low disease activity. PASS analysis can be used in telemedicine follow-up of patients when an objective examination is not possible. The combined use of PASS and standardized indices can better assess treatment outcomes and improve the quality of life of patients with RD.

Key words: rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, disease activity, patient-reported outcomes, PASS

For citation: Polishchuk EYu, Karateev AE, Potapova AS, Filatova ES, Khlaboshchina VN, Amirjanova VN, Lila AM. Need to assess the effect of therapy? Ask the patient! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):361–368 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-361-368

Постоянный контроль результатов лечения является одним из центральных элементов современной стратегии ведения пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), направленной на достижение принципиальных целей терапии – ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА), предупреждения прогрессирования и развития опасных

осложнений болезни, а также значительно-го улучшения качества жизни. Регулярная оценка действия назначенных лекарств позволяет своевременно изменить терапевтическую схему, в частности при неэффективности или непереносимости, увеличить дозу, добавить дополнительные препараты или немедикаментозные методы, перейти

(«переключиться») с одного фармакологического средства на другое [1, 2].

Согласно российским и международным рекомендациям, определение активности заболевания и эффективности лечения у больных системными РЗ, такими как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА), основывается на расчете комплексных индексов активности – DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и др. [1]. Анализ их динамики рассматривается как важнейший инструмент оценки эффекта терапии в клинических исследованиях и реальной клинической практике. Однако здесь имеются серьезные проблемы.

Главная из них связана с тем, что при расчете и анализе стандартных индексов активности в основном используется мнение врача и в значительно меньшей мере – самого пациента. Так, основные индексы активности РА – DAS28, CDAI и SDAI – включают число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, которые определяются при врачебном осмотре; CDAI и SDAI – «общую оценку активности заболевания врачом»; DAS28 и SDAI – также лабораторный показатель (уровень С-реактивного белка (СРБ) или скорость оседания эритроцитов (СОЭ)). Хотя учитывается и «общая оценка активности заболевания пациентом» (ООАЗП), тем не менее вклад этого показателя в суммарный расчет активности РА относительно невысок [3–5].

Даже в том случае, когда индекс активности основывается только на субъективных симптомах, оцениваемых самим пациентом (например, BASDAI), динамика изменений этого индекса определяется врачом, который в итоге делает вывод об эффективности или неэффективности терапии, по сути не согласовывая напрямую свое решение с мнением пациента.

Расхождение в оценках пациента и врача

К сожалению, суждения пациента и его лечащего врача об активности болезни и результатах лечения могут в значительной степени отличаться. Так, базируясь на данных рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) PRESERVE, в ходе которого сравнивалась эффективность этанерцепта и плацебо у 762 пациентов с РА, J.S. Smolen и соавт. [6] показали существенное (>2 баллов по шкале от 0 до 10) расхождение по общей оценке активности заболевания (ООАЗ) между врачами и пациентами в 27,2% случаев. Близкие данные были получены в ходе исследования С. Desthieux и соавт. [7], в котором оценивалось расхождение оценки ООАЗ у 460 больных ПсА и их врачей. Различия ≥ 3 баллов по шкале 0–10 было отмечено в 29,1% случаев, причем в 85,8% случаев пациенты оценивали свое состояние хуже, чем их доктора. Столь же значимым было расхождение в определении ООАЗ при АС: среди 702 пациентов французской когорты DESIR 28,8% оценивали свое состояние как значительно более плохое (на ≥ 3 баллов), чем их лечащие врачи [8]. Метаанализ 12 РКИ (суммарно 11 879 больных РА), проведенный С. Desthieux и соавт. [9], показал расхождение во мнении

пациентов и врачей по значению ООАЗ в 43% случаев (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 36–51%).

Оценка факторов, определяющих разные значения ООАЗ у пациента и врача, была проведена в работе М. Guimarães и соавт. (исследование REAL) [10], включавшей 1115 больных РА. Общее различие в оценке ООАЗ составило 30,5%; на это влияли расхождения в оценке шкалы боли, числе болезненных и припухших суставов и даже ряде лабораторных тестов.

Серьезное расхождение отмечается и в отношении мнения пациентов и врачей о состоянии ремиссии. Так, опрос 101 ревматолога и 531 пациента с РА в США, проведенный W. Wei и соавт. [11], показал отличие в оценке ремиссии по ощущениям пациента и уровню DAS28-СОЭ в 25,8% случаев.

Следует учесть, что для пациента с системным РЗ основное значение в качестве позитивного результата лечения имеет не «формальное» улучшение (оцениваемое с помощью стандартных индексов и лабораторных показателей), а достижение приемлемого, насколько это возможно при имеющейся патологии, качества жизни. Этот аспект был отмечен J. Smolen и соавт. [6] в цитированной выше работе: *«Важно, что пациенты в первую очередь оценивают активность РА, а врачи фокусируются на воспаленных суставах и С-реактивном белке... или скорости оседания эритроцитов»*.

Важность учета мнения пациентов при анализе результатов исследований при РА была отмечена на 6-й конференции OMERACT. Участвовавшие в данном мероприятии пациенты с РА (представители 7 стран) выразили озабоченность тем, что имеющиеся критерии эффективности лечения РА не отражают или не придают должного значения таким параметрам, как ощущение хорошего самочувствия, усталость, нарушение сна. Однако то, что представляется незначительным с точки зрения врача, может быть серьезной проблемой для пациента, и наоборот [12].

Соответственно, между пациентами и их врачами может наблюдаться расхождение и в удовлетворенности проводимой терапией. Например, по данным I. Alves Pereira и соавт. [13], оценивших удовлетворенность лечением РА по мнению 346 пациентов и их лечащих врачей, согласованное мнение отмечалось в 78,6% случаев. Этот результат очень близок полученному D. Furst и соавт. [14], оценивших удовлетворенность результатами лечения у 305 пациентов с ПсА и курирующих их врачей – сходное мнение было зафиксировано в 76,4% случаев. Как видно, расхождение в оценке удовлетворенности отмечалось более чем в каждом пятом случае.

Интересные данные были получены S. De Mits и соавт. [15], оценившими мнение о результатах терапии 550 больных РА, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Хотя ремиссия по DAS28 была зафиксирована в 58,4% случаев, удовлетворенность терапией подтвердили лишь 44% больных и 35% врачей.

Вообще, проблема удовлетворенности терапией – сложный и болезненный вопрос лечения РЗ. Несмотря на использование самых современных препаратов (ГИБП и ингибиторов янус-киназы (JAK, janus kinase)), далеко не все пациенты довольны терапевтическим результатом. Так, по данным немецкого регистра больных РА RABBIT, среди 10 646 лиц, получавших ГИБП, ингибиторы JAK и синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), исходно удовлетворены лечением были

лишь 55% пациентов. Через 12 месяцев на фоне коррекции терапевтической схемы число удовлетворенных лечением пациентов достигло 85%, причем большинство из них составляли лица, исходно довольные назначенной терапией – отношение шансов (ОШ) – 2,98 (95% ДИ: 2,58–3,44) [16]. Японский регистр FRANK, включавший данные 2235 пациентов с РА, показал значения «очень высокую удовлетворенность» и «удовлетворенность» (шкала 1–6) в отношении повседневной активности у 58%, проводимым лечением – у 72%, общим результатом терапии – у 66% респондентов [17]. Согласно недавно проведенному анонимному телефонному и интернет-опросу 882 больных РА в Испании, 56,8% опрошенных считали, что у них сохраняется высокая активность болезни, 31,5% отметили «эмоциональное неблагополучие», а 17,3% сообщили, что не удовлетворены проводимым лечением [18]. По данным норвежского исследования NORAPP, в ходе которого были опрошены 1264 пациентов с псориазом и ПсА; среди больных ПсА число «очень удовлетворенных» и удовлетворенных лечением метотрексатом составило 39,6%, ГИБП – 59,0% [19]. По данным американского исследования MAPP, среди 270 пациентов с ПсА не удовлетворены результатами терапии БПВП были 39,7%, ГИБП – 25,2% [20].

Про PRO («параметры, оцениваемые самим пациентом»)

Становится очевидным, что оценка результатов терапии, помимо стандартных индексов, должна обязательно учитывать проявления болезни, которые вызывают наибольшее беспокойство пациентов и определяют снижение их качества жизни. Это так называемые «параметры, оцениваемые самим пациентом» (PRO, patient-reported outcomes), к которым относятся боль, утомляемость (усталость), функциональные нарушения, ООАЗП, депрессия и тревога [4].

В последние годы эти параметры вошли в число основных критериев эффективности проводимого лечения. Иллюстрацией этого может служить работа L. Kilic и соавт. [21], которые представили данные по использованию PRO в 250 РКИ при РА. Среди этих работ в число критериев эффективности входили нарушение функции – в 68%, ООАЗП – в 49,2%, интенсивность боли – в 40%, качество жизни – в 18,4%, усталость (утомляемость) – в 14,4% случаев.

За последние годы были представлены несколько метаанализов, в которых эффективность современной терапии РА с использованием ГИБП и ингибиторов JAK определялась именно с позиции влияния этих препаратов на боль, функцию и утомляемость [22–24].

В частности, недавно мы представили результаты оценки параметров PRO в серии РКИ, исследовавших терапевтический потенциал различных ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта, ингибитора CD20 ритуксимаба и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6. Согласно проведенным расчетам, при использовании ГИБП в комбинации с метотрексатом (МТ) было достигнуто снижение ООАЗП и боли на 50–60%, нарушений функции (HAQ, Health Assessment Questionnaire) и утомляемости (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – на 15–30% [25].

Наметился подход, согласно которому PRO могут рассматриваться как центральный инструмент определения динамики состояния больных РЗ. Например, в работе V. Strand и соавт. [26], представляющей метаанализ данных 3 РКИ тофацитиниба при РА (ORAL Scan, ORAL Standart и ORAL sync), в качестве главного показателя эффективности оценивался параметр ООАЗП. При этом его уровень <20 мм по 100 мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ) был принят как показатель низкой активности заболевания. Интересно, что динамика ООАЗП хорошо коррелировала с уменьшением боли, но в меньшей степени – с динамикой функциональных нарушений (HAQ-DI, HAQ – Disability Index) и утомляемости (FACIT-F).

Недавно был проведен совет российских экспертов – ревматологов, дерматологов и гастроэнтерологов, – признавших большое значение PRO как одного из центральных показателей динамики иммуновоспалительных заболеваний в процессе лечения («новая философия анализа эффективности терапии») [27].

С другой стороны, использование параметров PRO может существенно осложнять работу врача, т. к. мнение пациента о своем состоянии может носить очень субъективный и односторонний характер. Так, недавно опубликованное исследование E. Keystone и соавт. [28], основанное на анализе данных канадского регистра больных РА, показало слабую корреляцию между ООАЗП и различными компонентами стандартных индексов (ЧБС, ЧПС и ООАЗ врачом). Это расхождение может играть существенную роль при оценке ремиссии/НВА по стандартным индексам, таким как DAS28 и CDAI.

Весьма существенную роль PRO (ООАЗП) в определении ремиссии/НВА демонстрирует недавно опубликованное исследование A. Brkic и соавт. [29], основанное на данных норвежского регистра больных РА. Оценка состояния 502 амбулаторных пациентов с РА показала наличие ремиссии заболевания при наиболее «жесткой» оценке по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) («boolean», при которой ЧБС \leq 1, ЧПС \leq 1, СРБ \leq 10 мг/л и ООАЗП \leq 1 по 10 см ВАШ) у 23% обследованных лиц. В случае исключения из оценки ООАЗП число больных с «ремиссией» становилось равным 65% (т. е. почти в 3 раза больше), что было близко к оценке ремиссии по DAS28-СРБ – 73%.

По мнению С. Duarte и соавт. [30], ООАЗП в основном определяется последствиями болезни и в меньшей степени воспалением, особенно при НВА. Было отмечено, что до 60% всех больных РА, по объективным критериям демонстрирующих состояние ремиссии, при этом имеют ООАЗП >1 пункта, а иногда и очень высокие значения этого показателя (до 10).

При оценке параметров PRO возникает еще одна проблема. Хотя эти показатели оценивает сам пациент, тем не менее, *значимость* их динамики – например, снижения боли, усталости или нарушения функции, – определяет лечащий врач, ведь далеко не всякое изменение выраженности симптомов имеет значение для пациента. Например, в ходе исследования может быть показано среднее снижение интенсивности боли на 5 мм по 100 мм ВАШ. При значительном числе пациентов, включенных в исследование, это значение может оказаться статистически значимым, обеспечивая размер ошибки менее 5%.

Однако конкретный пациент, как показывает консолидированный опыт многочисленных исследований, не определяет различие в интенсивности боли на таком уровне. Именно поэтому для основных параметров PRO рассчитано т. н. «минимальное клинически значимое улучшение» (МКЗУ). Это цифровое значение (по ВАШ) изменения интенсивности симптома, уровень которого пациент может почувствовать и вербально определить: «*мне стало лучше, чем было до этого*». В цифровых значениях МКЗУ интенсивности боли в среднем составляет 15–20 мм по 100 мм ВАШ или 20–35% от исходного уровня [31].

PASS («состояние симптомов, приемлемое для пациента»)

Очевидно, что для клинической практики требуется простой и удобный в использовании показатель, который позволил бы не только судить о наличии какого-либо (хотя бы минимального) положительного эффекта лечения, но и подтвердить, что проводимая терапия обеспечивает значимое улучшение состояния. Конечно, для этого можно использовать градации результата лечения по стандартным индексам – в частности, по EULAR (динамика DAS28 в зависимости от исходного значения этого параметра) и ACR (20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение) [1]. Но при использовании этих индексов ведущей вновь оказывается оценка врача, а не пациента.

Индексом, основанным на активной оценке *самим пациентом* динамики состояния, стал PASS (patient acceptable symptom state, состояние симптомов, приемлемое для пациента). Его суть заключается в том, что пациенту предлагается ответить «да» или «нет» на вопрос, считает ли он свое состояние приемлемым. Концепция PASS существенно отличается от МКЗУ: если последний указывает на улучшение, то PASS соответствует хорошему состоянию, т. е. по сути НВА или ремиссии по мнению пациента [31, 32]. Образным выражением принципа определения PASS может считаться название обзора M. Dougados, посвященного данному вопросу: «*It's good to feel better but it's better to feel good*» («Хорошо чувствовать себя лучше, но лучше чувствовать себя хорошо»).

Конечно, при введении в практику нового понятия неизбежно возникает ряд методологических вопросов, касающихся точности формулировки, используемого статистического подхода, определения пороговых значений, а также факторов, влияющих на эти значения [32]. Для ответа на данные вопросы была сформирована инициативная группа, при участии которой был проведен ряд исследований, посвященных оценке PASS у пациентов с ОА [33], АС [34], РА [35] и ПсА [36].

В первом определении PASS, предложенном группой экспертов [32], в качестве критерия результата лечения использовался показатель уровня боли: «*Если бы вы остались на всю жизнь с тем же уровнем боли, который вы испытывали в течение последних 48 часов, было бы это приемлемым или неприемлемым для вас?*». В последующих работах была использована более общая формулировка: «*Принимая во внимание все виды деятельности, которые вы выполняете в повседневной жизни, ваш уровень боли, а также ваши функциональные нарушения, считаете ли вы свое текущее состояние удовлетворительным?*» [33, 34]. Универсальное определение PASS было сформировано в ходе 8-й конференции OMERACT. Большинство экспертов

придерживалось мнения, что формулировка данного понятия не должна быть специфична для конкретного симптома, а должна отражать общую информацию о состоянии здоровья пациента. Также было зафиксировано, что данное понятие не должно содержать временных рамок («48 часов», «в ближайшие несколько месяцев», «всю оставшуюся жизнь»). При этом пороговыми значениями динамики боли, функциональных нарушений и общего состояния здоровья было решено считать 40 баллов по шкале от 0 до 100 вне зависимости от диагноза [37].

При исследовании факторов, оказывающих влияние на PASS, было показано, что у пациентов с ОА возраст, пол и продолжительность заболевания не влияли на PASS [33], в то время как у пациентов с РА независимыми факторами, положительно связанными с PASS, были возраст >50 лет, меньшая длительность заболевания, более низкая активность заболевания по DAS28, меньший уровень боли и лучшее функциональное состояние, а также эмоциональное благополучие [38–40].

С целью проверки соотношения PASS и активности РА, оцениваемой с помощью стандартных индексов, T. Heiberg и соавт. [41] провели крупное исследование, основанное на когортном наблюдении 1496 пациентов. Было показано, что среди больных с положительным ответом по PASS (PASS+; n=945) у 64,8% отмечалась НВА, у 40,3% – ремиссия РА по DAS28. Ни один из пациентов, имевших PASS– (n=551), не имел НВА/ремиссии РА по DAS28. Расхождение («отсечка») между PASS+ и PASS– приходилось на контингент пациентов, относящихся к умеренной/низкой активности по DAS28 (<5,1) – их число составило 75,8% и 24,2% соответственно (рис. 1). Таким образом, индекс PASS не только хорошо определял мнение больных о своем состоянии, но и коррелировал с позитивным результатом лечения по расчету стандартных индексов (DAS28).

Правда, достижение PASS далеко не всегда ассоциируется с достижением цели лечения РА по стратегии T2T («*treat-to-target*», «лечение до достижения цели»). Это демонстрирует работа W. Katchamart и соавт. [42],

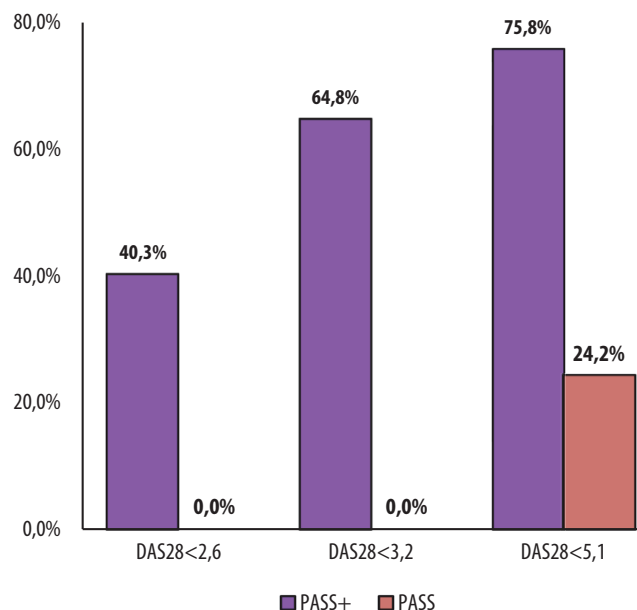


Рис. 1. Ассоциация между PASS и оценкой активности по DAS28 (адаптировано из работы T. Heiberg и соавт. [41])

определивших уровень «отсечки» для PASS+ у 443 больных РА. Особенностью этого исследования стало то, что исходно очень большое число пациентов имело PASS+ (85%). «Отсечка» для положительного индекса приходилась на умеренную активность: DAS28=3,4–3,53 и HAQ=0,69–1,0. Любопытно, что в данном случае имелось расхождение в ООАЗ пациентом и врачом: «отсечка» по PASS+ приходилась соответственно на 2,5–3,0 и 1,0–1,5 по 10-балльной шкале.

PASS может быть использован для динамической оценки состояния пациентов с РА. Недавно были опубликованы данные масштабного исследования британских ученых: J. Gwinnutt и соавт. [38] в течение 12 мес. наблюдали когорту из 1227 больных РА. В этом исследовании PASS формулировался так: «*Is your current condition satisfactory, when you take your general functioning and your current pain into consideration?*» («Довольны ли Вы своим состоянием, если принять во внимание ваше общее самочувствие и вашу нынешнюю боль?»). Исходно число пациентов с PASS+ и PASS– оказалось практически одинаковым – 50,8% и 49,2% соответственно. Через 12 мес. на фоне проводимой терапии (все пациенты получали МТ) была отмечена существенно лучшая динамика DAS28 и HAQ у больных, исходно имевших PASS+: различие –0,71 (95% ДИ: –0,83; –0,59) и –0,48 (95% ДИ: –0,56; –0,41) соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что PASS не только может быть критерием статуса пациента на данный момент, но и может выступать в роли прогностического фактора при длительном наблюдении.

Недавно нами было проведено исследование первичного назначения ГИБП и ингибиторов JAK при РА в период пандемии COVID-19. Исследуемую группу составили 254 пациента, анализ состояния которых проводился путем телефонного опроса. Было показано, что PASS+ отмечался у 68,1% пациентов ($n=204$), которые продолжали использование назначенных ГИБП или ингибиторов JAK, в то время как у лиц, прекративших их прием ($n=50$), в основном из-за немедицинских причин, PASS+ был отмечен лишь в 40,0% [43].

PASS представляет особый интерес для оценки состояния пациентов с ОА, поскольку при этом заболевании основным проявлением являются субъективные симптомы (прежде всего боль), а объективные признаки – локальное воспаление, нарушение функции и др. – недостаточно информативны для определения тяжести заболевания. Так, на состоявшемся в 2019 г. международном совете экспертов, где обсуждалась возможность внедрения принципа T2T в практику ведения больных с ОА, большинство участников поддержали применение PASS в качестве основной «цели» терапии [44].

PASS также нашел применение для оценки состояния пациентов с системной красной волчанкой, болезнью Шегрена, подагрическим артритом и хронической неспецифической болью в спине [45–48].

В последние годы интерес к использованию PASS существенно возрос: пандемия COVID-19 сделала востребованными короткие и простые в использовании инструменты анализа состояния пациентов, которые могут применяться дистанционно, в качестве телемедицинских технологий [49]. Стремление максимально уменьшить число *необязательных* очных визитов к врачам повысило значение таких методов контроля, как телефонные или интернет-опросы. Разумеется, в этом случае применение стан-

дартных индексов – DAS28, CDAI, SDAI – невозможно, поэтому контроль состояния пациентов в процессе лечения следует основывать именно на динамике основных параметров, относящихся к PRO. Оценка PASS в данной ситуации представляется одним из наиболее важных и информативных методов определения эффективности проводимой терапии [50–53].

Следует отметить, что «прямолинейность» PASS, предполагающего лишь градацию «да» и «нет», устраивает не всех исследователей. Так, международная группа ученых С. Duarte и соавт. [54] недавно предложили новый показатель – PESS (patient experienced symptom state, испытанное пациентом состояние симптомов). PESS является ответом на вопрос: «*Подумайте, как ревматоидный артрит повлиял на вас. Если в ближайшие месяцы ваше состояние останется таким же, каким было на прошлой неделе, как бы вы это оценили?*». Ответ предполагает пять уровней – от «очень плохого» до «очень хорошего». Для валидации нового индекса было проведено исследование, в котором приняли участие 1407 пациентов с РА. PESS на уровне «очень хорошо» отметили 16,3%, «хорошо» – 21,6%, «приемлемо» – 31,9% опрошенных больных. Пороговые значения, соответствующие «хорошему» и «очень хорошему» определению PESS, ассоциировались с НВА по стандартным индексам: DAS28-СОЭ на уровне $\approx 2,6/\approx 2,3$; CDAI $\approx 5,0/\approx 3,1$; SDAI $\approx 5,1/\approx 3,8$ соответственно. Ремиссия по DAS28 в этих группах была зафиксирована у 77,7% и 86,1%, по ACR/EULAR – у 33,2% и 74,8% пациентов соответственно [54].

На наш взгляд, введение градации PASS/PESS не повышает значимость и удобство применения данного индекса. Во-первых, в этом случае теряется его принцип – однозначность, позволяющая выделить группу пациентов, которые недовольны своим состоянием (PASS–). Ведь именно эта группа больных будет требовать особого внимания и особых терапевтических подходов – независимо от активности по стандартным индексам. Как в этом случае относиться к пациентам, которые оценят PESS как «3» («приемлемо»? Во-вторых, «градуированный» PASS фактически очень близок ООАЗП и будет иметь все недостатки последней – в частности, оценка результата будет проводиться врачом, а не пациентом. Ведь именно врач в конечном счете будет решать, достаточно ли хорошо для пациента, например, значение 3 или 4 для PESS и 2–3 по шкале 0–10 для ООАЗП.

Заключение

Анализ динамики параметров, оцениваемых самим пациентом (PRO), является сегодня одним из центральных элементов определения эффективности терапии и реабилитации больных РЗ. В этом плане очень интересен индекс PASS – инструмент, позволяющий быстро и просто выделить группы пациентов, довольных/недовольных своим состоянием и проводимым лечением. PASS хорошо коррелирует со стандартными индексами активности РА, такими как DAS28, CDAI и SDAI, и в большинстве случаев PASS+ совпадает с ремиссией и НВА, определяемым по этим индексам. Конечно, PASS не должен заменять определение стандартных индексов активности, хотя в ряде случаев (например, при телемедицинском контроле) может применяться как самостоятельный критерий результата терапии. Очевидно, что совместное использование стандартных

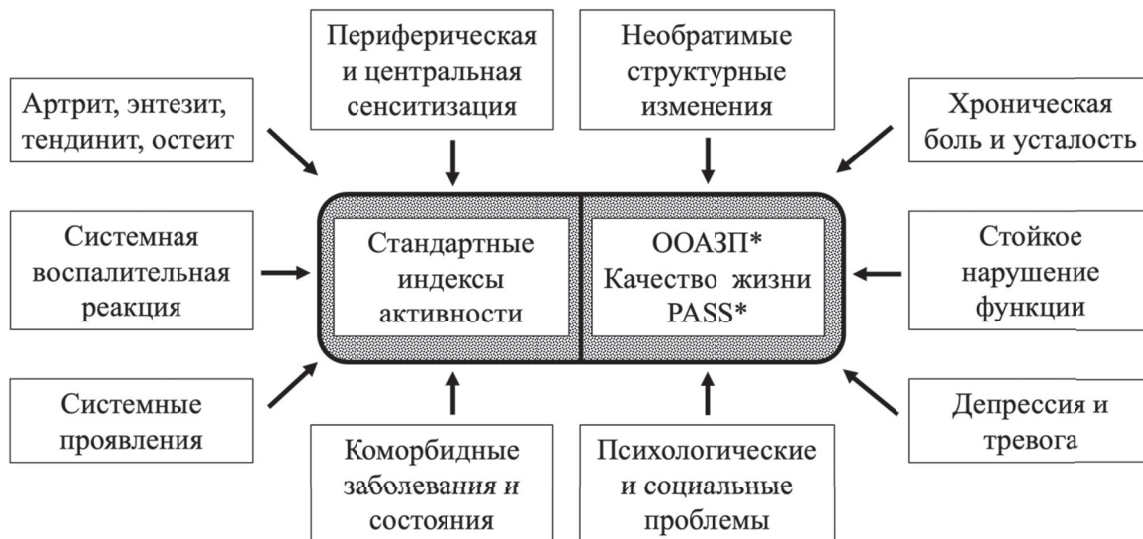


Рис. 2. Факторы, определяющие оценку состояния пациентов с системными воспалительными РЗ: ОААЗП – общая оценка активности заболевания пациентом; PASS – состояние симптомов, приемлемое для пациента (patient acceptable symptom state)

индексов активности и PASS позволяет получить наиболее полную картину состояния больных РЗ (рис. 2). Это особенно важно при определении влияния заболевания и проводимого лечения на качество жизни ревматологических пациентов.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008 (номер государственного задания: 1021051503137-7). Исследование не имело спонсорской поддержки.

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. 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
3. 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): 363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
4. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
5. Taylor PC, Woods M, Rycroft C, Patel P, Blanthorn-Hazell S, Kent T, et al. Targeted literature review of current treatments and unmet need in moderate rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):4972-4981. doi: 10.1093/rheumatology/keab464
6. Smolen JS, Strand V, Koenig AS, Szumski A, Kotak S, Jones TV. Discordance between patient and physician assessments of global disease activity in rheumatoid arthritis and association with work productivity. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):114. doi: 10.1186/s13075-016-1004-3
7. Desthieux C, Granger B, Balanescu AR, Balint P, Braun J, Canete JD, et al. Determinants of patient-physician discordance in global assessment in psoriatic arthritis: A multicenter European study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1606-1611. doi: 10.1002/acr.23172
8. Desthieux C, Molto A, Granger B, Saraux A, Fautrel B, Gossec L. Patient-physician discordance in global assessment in early spondyloarthritis and its change over time: The DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1661-1666. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208251
9. Desthieux C, Hermet A, Granger B, Fautrel B, Gossec L. Patient-physician discordance in global assessment in rheumatoid arthritis: A systematic literature review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1767-1773. doi: 10.1002/acr.22902
10. Guimarães MFBR, Pinto MRDC, Resende GG, Machado CJ, Vargas-Santos AB, Amorim RBC, et al. Discordance between the patient's and physician's global assessment in rheumatoid arthritis: Data from the REAL study-Brazil. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230317. doi: 10.1371/journal.pone.0230317
11. Wei W, Sullivan E, Blackburn S, Chen CI, Piercy J, Curtis JR. The prevalence and types of discordance between physician perception and objective data from standardized measures of rheumatoid arthritis disease activity in real-world clinical practice in the US. *BMC Rheumatol*. 2019;3:25. doi: 10.1186/s41927-019-0073-8
12. Saag KG. OMERACT 6 brings new perspectives to rheumatology measurement research. *J Rheumatol*. 2003;30(4):639-641.
13. Alves Pereira I, Maldonado Cocco J, Feijó Azevedo V, Guerra G, Bautista-Molano W, Casasola JC, et al. Levels of satisfaction with rheumatoid arthritis treatment and associated alignment between physicians and patients across Latin America. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1813-1822. doi: 10.1007/s10067-019-04858-x
14. Furst DE, Tran M, Sullivan E, Pike J, Piercy J, Herrera V, et al. Misalignment between physicians and patient satisfaction

- with psoriatic arthritis disease control. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2045-2054. doi: 10.1007/s10067-017-3578-9
15. De Mits S, Lenaerts J, Vander Cruyssen B, Mielants H, Westhovens R, Durez P, et al.; Be-Raise study group. A nationwide survey on patient's versus physician's evaluation of biological therapy in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and route of administration: The Be-Raise study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166607. doi: 10.1371/journal.pone.0166607
 16. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: Data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290
 17. Fujiwara T, Kondo M, Yamada H, Haraguchi A, Fujimura K, Sakuraba K, et al. Factors affecting patient satisfaction related to cost and treatment effectiveness in rheumatoid arthritis: Results from the multicenter observational cohort study, FRANK Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):53. doi: 10.1186/s13075-022-02746-5
 18. Alcaide L, Torralba AI, Eusamio Serre J, García Cotarelo C, Loza E, Sivera F. Current state, control, impact and management of rheumatoid arthritis according to patient: AR 2020 national survey. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(3):177-183. doi: 10.1016/j.reuma.2021.03.002
 19. Tveit KS, Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Danielsen K, Iversen L, et al. Treatment use and satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):340-354. doi: 10.1111/jdv.15252
 20. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US Perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: patient and physician results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic ARTHRITIS (MAPP) survey. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(1):87-97. doi: 10.1007/s40257-015-0169-x
 21. 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
 22. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – A systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
 23. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD008334. doi: 10.1002/14651858.CD008334.pub2
 24. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: A meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):333-341.
 25. Каратеев АЕ, Лила АМ, Паневин ТС, Потапова АС, Семашко АС, Бобкова АО, и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):427-437. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, Potapova AS, Semashko AS, Bobkova AO, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):427-437 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-427-437
 26. Strand V, Kaine J, Alten R, Wallenstein G, Diehl A, Shi H, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7
 27. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, – новая философия анализа эффективности терапии при иммуноспалительных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2021;15(5):121-127. [Patient's reported outcomes – a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121-127 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127
 28. Keystone E, Movahedi M, Cesta A, Bombardier C, Smpalis JS, Rampakakis E. Differential influence of Clinical Disease Activity Index components based on disease state in rheumatoid arthritis patients: Real-world results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(11):2147-2152. doi: 10.55563/clinexprheumatol/86frzq
 29. Brkic A, Łosińska K, Pripp AH, Korkosz M, Haugeberg G. Remission or not remission, that's the question: Shedding light on remission and the impact of objective and subjective measures reflecting disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2022;9(6):1531-1547. doi: 10.1007/s40744-022-00490-5
 30. Duarte C, Ferreira RJO, Santos E, 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
 31. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Нестеренко ВА. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2020;14(2):90-96. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzanova VN, Filatova ES, Nesterenko VA. «I am getting better» and «I feel good»: Searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):90-96 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96
 32. Tubach F, Wells GA, Ravaud P, Dougados M. Minimal clinically important difference, low disease activity state, and patient acceptable symptom state: Methodological issues. *J Rheumatol*. 2005;32(10):2025-2029.
 33. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: The patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):34-37. doi: 10.1136/ard.2004.023028
 34. Tubach F, Pham T, Skomsvoll JF, Mikkelsen K, Bjørneboe O, Ravaud P, et al. Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):960-963. doi: 10.1002/art.22342
 35. Tubach F, Ravaud P, Beaton D, Boers M, Bombardier C, Felson DT, et al. Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1188-1193.
 36. Puyraimond-Zemmour D, Etcheto A, Fautrel B, Balanescu A, de Wit M, Heiberg T, et al. Associations between five important domains of health and the patient acceptable symptom state in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A cross-sectional study of 977 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1504-1509. doi: 10.1002/acr.23176
 37. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1699-1707. doi: 10.1002/acr.21747
 38. Gwinnutt JM, Hyrich KL, Lunt M; RAMS Co-Investigators, Barton A, Verstappen SMM. Long-term outcomes of patients who rate symptoms of rheumatoid arthritis as 'satisfactory'. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1853-1861. doi: 10.1093/rheumatology/kez497
 39. Duarte C, Santos E, Kvien TK, Dougados M, de Wit M, Gossec L, et al. Attainment of the patient-acceptable symptom state in 548 patients with rheumatoid arthritis: Influence of demographic factors. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105071. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.09.003
 40. Stocker PH, Jasper MH, Kahlow B, Nisihara R, Skare T. Depression as a major determinant of PASS (Patient's Acceptable Symptom

- toms State) in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in Brazilian patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2022;68(8):995-999. doi: 10.1590/1806-9282.20220600
41. Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):967-971. doi: 10.1136/ard.2007.077503
 42. Katchamart W, Narongroeknawin P, Suppa-Udom B, Chanapai W, Srisomnuak A. Factors associated with and cutoff points for Patient Acceptable Symptom State (PASS) in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):779-786. doi:10.1007/s10067-019-04860-3
 43. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС, Матьянова ЕВ, Семашко АС, Бобкова АО, и др. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янускиназы при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60(2):149-156. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, Matyanova EV, Semashko AS, Bobkova AO, et al. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus disease pandemic: Data from a telephone survey of 254 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):149-156 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-149-156
 44. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, Avasthi S, Bannuru RR, Chevalier X, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800
 45. Uhrenholt L, Høstgaard S, Pedersen JF, Christensen R, Dreyer L, Leffers HCB, et al. Patient-reported outcome measures in systemic lupus erythematosus by a web-based application: A randomized, crossover, agreement study. *Lupus*. 2021;30(13):2124-2134. doi: 10.1177/09612033211051641
 46. de Wolff L, Vissink A, van Nimwegen JF, van Zuiden G, Mosse E, Olie L, et al. Patient Acceptable Symptom State (PASS) in patients with primary Sjögren's syndrome in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2303-2309. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mnqiy9
 47. Lorenzin M, Ughi N, Ariani A, Raffèiner B, Frallonardo P, Hoxha A, et al.; SIR Study Group ATTACK. Predictors of disease activity in gout: A 12-month analysis of the ATTACK (Achieving improvement in the management of crystal-induced arthritis) multicentre cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(3):628-633. doi: 10.55563/clinexprheumatol/eh0jcp
 48. Daste C, Abdoul H, Foissac F, Lefèvre-Colau MM, Poiraudau S, Rannou F, et al. Patient acceptable symptom state for patient-reported outcomes in people with non-specific chronic low back pain. *Ann Phys Rehabil Med*. 2022;65(1):101451. doi: 10.1016/j.rehab.2020.10.005
 49. Taylor PC. Adopting PROs in virtual and outpatient management of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(9):477-478. doi: 10.1038/s41584-020-0449-6
 50. Seppen BF, Verkleij SJ, Wiegel J, Ter Wee MM, Nurmohamed MT, Bos WH. Probability of medication intensifications in rheumatoid arthritis patients with low disease activity scores on their patient-reported outcomes: A medical-records review study. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(8):397-401. doi: 10.1097/RHU.0000000000001883
 51. Nowell WB, Gavigan K, Kannowski CL, Cai Z, Hunter T, Venkatachalam S, et al. Which patient-reported outcomes do rheumatology patients find important to track digitally? A real-world longitudinal study in ArthritisPower. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):53. doi: 10.1186/s13075-021-02430-0
 52. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, de la Torre I, Durand F, Barry J, et al. Call for action: How to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):935-947. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
 53. Uhrenholt L, Christensen R, Dreyer L, Schlemmer A, Hauge EM, Krogh NS, et al. Using a novel smartphone application for capturing of patient-reported outcome measures among patients with inflammatory arthritis: A randomized, crossover, agreement study. *Scand J Rheumatol*. 2022;51(1):25-33. doi: 10.1080/03009742.2021.1907925
 54. Duarte C, Santos E, da Silva JAP, Kristianslund EK, Kvien TK, Dougados M, et al. The Patient Experienced Symptom State (PESS): A patient-reported global outcome measure that may better reflect disease remission status. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3458-3467. doi: 10.1093/rheumatology/keaa149

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

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

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

Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Хлабощина В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6334-2903>

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

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

Генно-инженерные биологические препараты в терапии серопозитивного ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного одноцентрового исследования

М.И. Каледа, З.А. Колхидова, И.П. Никишина

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:

Каледа Мария Игоревна,
kaleda-mi@yandex.ru
Contacts: Maria Kaleda,
kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 14.03.2023

Принята 26.04.2023

Серопозитивный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – один из наиболее редких и прогностически неблагоприятных субтипов ювенильного артрита, отличающийся повышенной частотой рефрактерности к терапии.

Цель исследования – охарактеризовать терапию с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с серопозитивным ювенильным идиопатическим артритом; выявить факторы, влияющие на выбор ГИБП и необходимость его замены; оценить значение индекса повреждения JADI (The Juvenile Arthritis Damage Index) для прогнозирования ответа на ГИБП.

Материал и методы. Проводилось ретроспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное сплошное исследование. Диагноз серопозитивного ЮИА за период с 2010 по 2022 г. верифицирован у 92 пациентов, среди них было 10,9% мальчиков. Медиана возраста дебюта ЮИА составила 12,0 [7,7; 14,0] лет. Терапия ГИБП использовалась в 89,1% случаев, в 31,7% из них – на сроке менее 1 года от дебюта. На момент назначения ГИБП медиана числа активных суставов (ЧАС) составила 15 [10; 22], скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 29 [18; 43] мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) – 15,0 [5,3; 31,0] мг/л, внесуставные проявления выявлены у 29,0% больных. Проведен анализ факторов, которые могли бы влиять на необходимость переключения ГИБП, включая возраст дебюта, сроки верификации диагноза и начала терапии ГИБП, пол, ЧАС, позитивность по антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), уровни ревматоидного фактора (РФ), АЦЦП, СРБ и СОЭ, наличие вторичного синдрома Шегрена (СШ) на момент назначения ГИБП. С 2021 г. да в комплекс обследований включался подсчет индекса повреждения JADI у всех пациентов из исследуемой группы, поступавших в стационар ($n=28$; 17,9% – мальчики). Медиана возраста дебюта ЮИА среди них составила 10,5 [6,31; 13,0] года, 81,2% получали ГИБП. Проведено сопоставление индекса JADI с АЦЦП, РФ, СРБ, СОЭ, потребностью в назначении и переключении ГИБП.

Результаты. В исследуемой группе пациентов 29% имели опыт применения более 1 ГИБП. В качестве первого ГИБП чаще всего использовался абатацепт (45,1%) и ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α ; 40,3%), во 2–4-й линии терапии преимущественно применялись тоцилизумаб и ритуксимаб с тенденцией к их более частому назначению в последние годы. Основная причина переключения с одного ГИБП на другой – вторичная неэффективность терапии, у 4,9% пациентов – серьезные нежелательные реакции (НР). В целом НР, не требующие отмены терапии, зафиксированы у 24,6% пациентов. Пациенты, получавшие более 1 ГИБП, имели несколько более высокую концентрацию РФ и АЦЦП и статистически значимо более высокий уровень СРБ. JADI-A составлял в среднем 2,39; JADI-A >0 имели 50% пациентов, 92,8% из которых получали ГИБП с опытом назначения более 1 ГИБП у 28,6% из них. Выявлена прямая корреляция индекса JADI с АЦЦП, СОЭ и СРБ.

Выводы. Серопозитивный ЮИА характеризуется высокой потребностью в назначении ГИБП, которое ассоциируется с JADI-A >0 . Выбор конкретного ГИБП определяется, в первую очередь, наличием системных проявлений или вторичного СШ. У пациентов с высоким уровнем суррогатных показателей активности (особенно СРБ) с учетом высокого риска вторичной неэффективности ингибиторов ФНО- α в качестве препарата выбора может рассматриваться тоцилизумаб. Мы не выявили влияния позитивности по АЦЦП на выбор или частоту замены ГИБП. Обращала на себя внимание тенденция к более высокой концентрации РФ и АЦЦП у пациентов, получавших более одного ГИБП. Установлена корреляция индекса JADI с уровнями АЦЦП, СРБ и СОЭ, что позволяет говорить о необходимости более раннего назначения ГИБП у данной категории пациентов с целью избежать необратимых изменений и повысить эффективность терапии. Применение ГИБП имело приемлемый профиль безопасности.

Ключевые слова: серопозитивный ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, индекс повреждения JADI, ревматоидный фактор, детский возраст

Для цитирования: Каледа МИ, Колхидова ЗА, Никишина ИП. Генно-инженерные биологические препараты в терапии серопозитивного ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного одноцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):369–376.

BIOLOGICAL THERAPY OF SEROPOSITIVE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: RESULTS OF A RETROSPECTIVE SINGLE-CENTER STUDY

Maria I. Kaleda, Zarina A. Kolkhidova, Irina P. Nikishina

Seropositive juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the rarest and most unfavorable subtypes of juvenile arthritis, characterized by an increased frequency of inefficacy of therapy.

Objective – to characterize biologic therapy in patients with seropositive JIA, to identify factors influencing the choice of a biological agents (BA) and the need to replace it, to evaluate the value of the JADI damage index for predicting the response to BA.

Material and methods. The diagnosis of seropositive JIA for the period from 2010 to 2022 was verified in 92 patients, 10.9% were boys. The median age of JIA onset in the study group was 12.0 [7.7; 14.0] years. BA were prescribed to 89.1% of patients in the study group, 31.7% of them for a period of less than 1 year from the onset. The median number of active joints at the time of BA initiation was 15 [10; 22], median ESR – 29 [18; 43] mm/h, CRP – 15.0 [5.3; 31.0] mg/l. Extra-articular manifestations at the time of prescribing BA occurred in 29.0% of patients. The analysis of factors that could influence the need to switch BA was carried out: age of onset, timing of diagnosis verification and initiation of BA, gender, the number of active joints at the start of BA, ACCP positivity, RF, ACCP, ESR and CRP values – at the time of BA appointment, the presence of secondary Sjögren's syndrome. Since 2021, the complex of examinations included the calculation of the JADI (The Juvenile Arthritis Damage Index) damage index in all patients from the study group who were admitted to the hospital (28 in total; 17.9% – boys). The median age of JIA onset among them was 10.5 [6.31; 13.0] years, 81.2% received BA. The JADI index was compared with the ACCP, RF, CRP, ESR and the need to prescribe and switch BA. The design of the study was a retrospective, open-label, non-randomized, uncontrolled study.

Results. In the study group of patients, 29% had experience with more than 1 BA. Abatacept (45.1%), TNF-inhibitors (40.3%) were most often used as the first BA; tocilizumab and rituximab were predominantly used in the 2nd–4th line of therapy, with a trend towards their more frequent prescription in recent years. The main reason for switching from one BA to another is the secondary failure of therapy, 4.9% of patients have serious adverse reactions (AE). In general, AEs that did not require discontinuation of therapy were recorded in 24.6% of patients. Patients who received more than 1 BA had relatively higher values of RF, ACCP and significantly higher CRP. The mean value of JADI-A was 2.39 points, 50% of patients had significant JADI-A scores, 92.8% of whom received BA with experience of more than 1 prescription of BA in 28.6% of them. A direct correlation of the JADI index with ACCP, ESR and CRP was revealed.

Conclusions. Seropositive JIA is characterized by a high need for prescribing BA, the frequency of prescribing BA is associated with significant indicators of the JADI damage index. The choice of a specific BA is determined, first of all, by the presence of systemic manifestations or secondary Sjögren's syndrome. In patients with high surrogate measures of activity (especially CRP), given the high risk of secondary failure of TNF-inhibitors, tocilizumab in the first line of therapy may be considered as the preferred choice. Our data did not reveal an effect of ACCP positivity on the preferred choice or frequency of BA replacement. Attention was drawn to the trend towards higher RF and ACCP values in patients treated with more than one BA. A correlation was established between the JADI index and ACCP, ESR, and CRP, which indirectly leads to the conclusion that it is necessary to prescribe BA earlier in this category of patients in order to avoid permanent damage and increase the effectiveness of therapy. The use of BA had an acceptable safety profile.

Key words: seropositive juvenile idiopathic arthritis, biologics, JADI damage index, rheumatoid factor, childhood

For citation: Kaleda MI, Kolkhidova ZA, Nikishina IP. Biological therapy of seropositive juvenile idiopathic arthritis: Results of a retrospective single-center study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):369–376 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-369-376

Серопозитивный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) относится к числу редких заболеваний детского возраста, составляя, по данным различных исследований, от 2,2 до 10% в структуре ЮИА [1–3]. По материалам немецкого регистра, заболеваемость серопозитивным ЮИА на 2018 г. в Германии составила 4 (3–6) случая на 100 000 населения, распространенность – 8 (6–11) случаев на 100 000 населения [4]. Однако эта небольшая группа пациентов требует повышенного внимания в реальной клинической практике с учетом более агрессивного течения заболевания по сравнению с другими клиническими вариантами ЮИА [5, 6]. Позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) при ЮИА прямо коррелирует с активностью заболевания и рентгенологическим прогрессированием [5, 7]. Стойкие структурные изменения в пораженных суставах могут развиваться уже в течение первых 6 месяцев после дебюта с риском формирования анкилозов в кистях запястья к концу первого года болезни в случае неадекватной терапии. У 50% пациентов развивается деструктивный артрит [8]. По данным J. Guzman и соавт. [9], у пациентов с серопозитивным ЮИА вероятность достижения неактивного статуса болезни через 2 года даже при своевременно начатой адекватной терапии составляет всего 48 %. Возможность достижения стойкой ремиссии у них не превышает 5% [8, 9]. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на протяжении последних 20 лет дало возможность улучшить прогноз при ЮИА [6, 10]. Следует отметить, что большинство оригинальных исследований и систематических обзоров посвящены эффективности и безопасности ГИБП при ЮИА в целом [6, 10] либо применению ГИБП при полиартикулярном ЮИА без анализа влияния позитивности по РФ и АЦЦП на результат лечения [11, 12]. Однако несмотря на небольшую долю пациентов с серопозитивным ЮИА в структуре ювениль-

ных артритов, с учетом риска неблагоприятного прогноза крайне важным представляется проведение отдельного комплексного анализа современных возможностей терапии у этой группы пациентов.

Цель исследования – охарактеризовать терапию с использованием генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с серопозитивным ювенильным идиопатическим артритом; выявить факторы, влияющие на выбор и необходимость замены ГИБП; оценить значение индекса повреждения JADI (The Juvenile Arthritis Damage Index) для прогнозирования ответа на терапию.

Материал и методы

Проводилось ретроспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное сплошное исследование. Пациенты с серопозитивным ЮИА были отобраны из клинической базы данных детского ревматологического отделения за период с 2010 по 2022 год. С учетом присутствия среди них небольшой группы больных, отрицательных по РФ, но стойко позитивных по АЦЦП, диагноз пересматривался на основании новых классификационных критериев ЮИА, предложенных PRINTO в 2019 г. [13]. Диагноз серопозитивного ЮИА верифицирован у 92 пациентов, среди которых было 10,9% мальчиков. Медиана возраста дебюта ЮИА составила 12,0 [7,7; 14,0] лет; в 35,8% случаев заболевание дебютировало в возрасте до 10 лет. Медиана возраста на момент верификации диагноза – 13,0 [9,9; 15] лет. Всем больным в соответствии с действующими клиническими рекомендациями проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. IgM РФ определялся нефелометрическим методом, АЦЦП – методом иммуноферментного анализа. РФ выявлен у 92,4% пациентов, медиана его значений составила 85,8 [27,8; 204] МЕ/мл при норме до 15 МЕ/мл; 67,4% пациентов были позитивны по АЦЦП, медиана их концен-

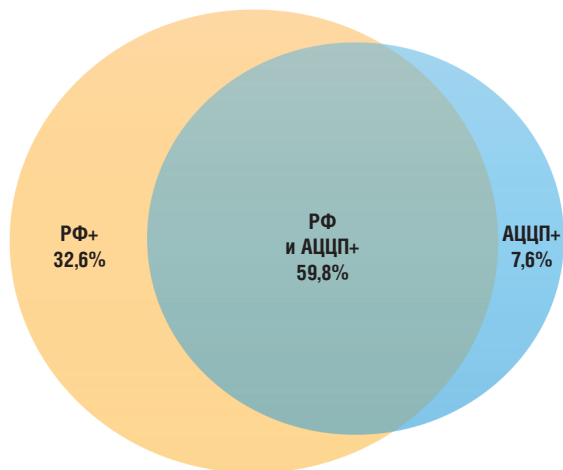


Рис. 1. Структура пациентов в зависимости от позитивности по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)

трации – 160 [50; 300] Ед/мл при норме 0–5 Ед/мл. 59,8% больных были позитивны как по РФ, так и по АЦЦП, 32,6% – только по РФ, 7,6% – только по АЦЦП (рис. 1).

ГИБП применялись в 89,1% случаев ($n=82$), ингибиторы янус-киназа – в 4,3% (в 3 случаях – тофацитиниб, в 1 – барицитиниб). Все больные до назначения ГИБП получали различные терапевтические комплексы, включавшие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) у 98,8%, пероральные глюкокортикоиды (ГК) – у 43,9%, синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – у всех больных (только метотрексат – у 76,8%; 2 БПВП последовательно – у 15,9%; 3 БПВП – у 3,8%). На момент назначения ГИБП медиана числа активных суставов (ЧАС) составила 15 [10; 22] (72,8% пациентов имели поражение более 10 суставов), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 29 [18; 43] мм/ч при норме до 15 мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) – 15,0 [5,3; 31,0] мг/л при норме 0–5 мг/л. Внесуставные проявления в этот период были у 29,0% больных: у 28% – лимфаденопатия, у 3,6% – ревматоидное поражение легких, у 2,4% – ревматоидные узелки, у 3,6% – дистальная чувствительная полинейропатия, у 1 (1,2%) пациентки, позитивной по РФ и АЦЦП, был выявлен неврит зрительного нерва. Вторичный синдром Шегрена (СШ) диагностирован у 26% больных. В анализ включались демографические, клиническо-лабораторные данные, терапия, основания для назначения ГИБП и для последующего изменения схемы терапии, нежелательные реакции (НР), зафиксированные в период наблюдения в группе пациентов, получавших ГИБП.

Фрагмент исследования по оценке индекса повреждения JAD1 [14], подсчет которого производился всем больным, последовательно поступающим в стационар, начиная с 2021 г., включал 28 пациентов с серопозитивным ЮИА, 17,9% из них составили мальчики. Медиана возраста дебюта ЮИА в данной группе составила 10,5 [6,31; 13,0] года, возраста на момент верификации диагноза – 15,5 [12,9; 16,2] года. В этой группе РФ выявлен у 89,3% пациентов, медиана его концентрации составила 39,1 [21,9; 126] МЕ/мл при норме до 15 МЕ/мл. 82% пациентов были позитивны по АЦЦП, медиана концентрации АЦЦП – 84,9 [17,3; 254] Ед/мл при норме 0–5 Ед/мл.

Все больные получали НПВП и БПВП, 17,9% из них имели опыт применения более 1 БПВП, 32,1% принимали ГК. 81,2% пациентов данной группы назначен ГИБП.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный размер выборки исследования не рассчитывался. Количественные переменные описывались с помощью медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия χ^2 (точный критерий Фишера). Сравнение значений количественных переменных выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение групп по частоте выявляемого признака проводилось путем вычисления относительного риска (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

Основанием для назначения ГИБП в исследуемой группе стала неэффективность «стандартной» противоревматической терапии, в 83% случаев было выявлено быстрое прогрессирование эрозивного процесса как за счет появления отсутствовавших ранее эрозивных изменений, так и за счет увеличения числа эрозий. В 31,7% случаев терапия ГИБП была начата на сроке менее 1 года с момента манифестации заболевания. Опыт применения ГИБП включал назначение от 1 до 4 препаратов последовательно (рис. 2).

Выбор ГИБП определялся активностью заболевания, наличием системных проявлений, в том числе вторичного СШ, возможностью обеспечения преемственности терапии по месту жительства, при переключении – опытом предшествующей терапии. При наличии системных проявлений предпочтение отдавалось тоцилизумабу или ритуксимабу; при выявлении вторичного СШ – ритуксимабу либо абатацепту. В качестве первого ГИБП чаще всего использовались абатацепт (45,1%) и различные ингибиторы ФНО- α (суммарно – 40,3% назначений, в том числе этанерцепт – 22%, адалимумаб – 11%, инфликсимаб – 4,9%, голимумаб – 2,4%) (рис. 3). В качестве препаратов 2–3–4-й линии терапии ГИБП назначались

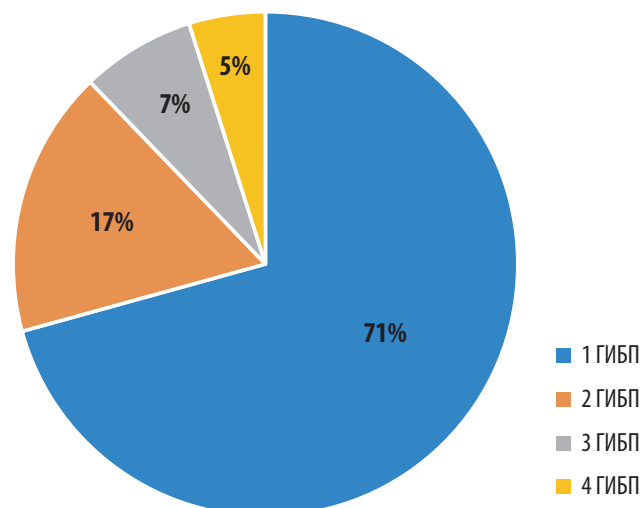


Рис. 2. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов

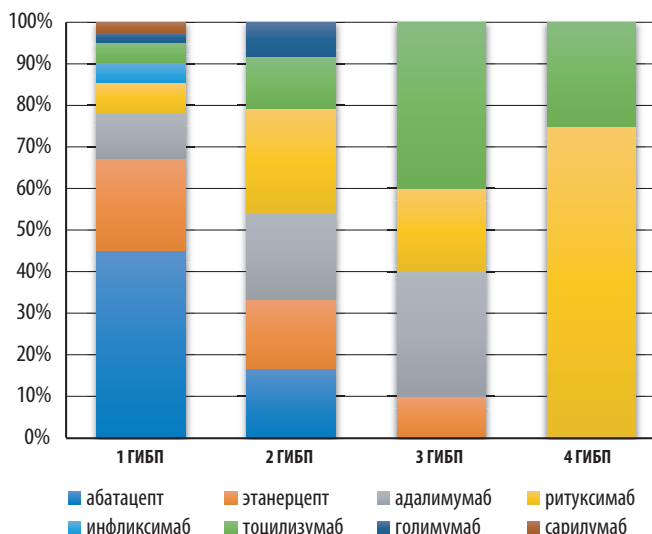


Рис. 3. Структура назначений генно-инженерных биологических препаратов

преимущественно тоцилизумаб (в 12,5%, 40% и 25% случаев соответственно) и ритуксимаба. (в 25%, 20% и 75% случаев соответственно).

Нами была выполнена оценка влияния ряда факторов на вероятность переключения на другой ГИБП: возраста дебюта (до 10 лет и старше), срока начала терапии ГИБП, пола, ЧАС на момент назначения ГИБП (ЧАС ≤ 10, ЧАС > 10), позитивности по АЦЦП, наличия вторичного СШ. Статистически значимых различий по данным параметрам не выявлено (табл. 1).

Сопоставление продолжительности заболевания до верификации диагноза и до начала применения ГИБП также не продемонстрировало статистически значимых различий (табл. 2), хотя в группе получавших только один ГИБП продолжительность заболевания на момент начала целевой терапии была почти в 2 раза меньше.

Таблица 1. Оценка влияния различных параметров на потребность в переключении на другой генно-инженерный биологический препарат

Признаки	1 ГИБП (n=58)	>1 ГИБП (n=24)	p	ОР [95% ДИ]
Возраст дебюта	≤10 лет	24	0,8	1,18 [0,44 до 3,13]
	>10 лет	34		
Начало терапии ГИБП в течение первого года от постановки диагноза			0,202	0,575 [0,246; 1,348]
	девушки	51 (36%)		
Пол	мальчики	7	0,99	0,66 [0,13; 3,45]
ЧАС	≤10	13	0,37	2,02 [0,52; 7,86]
	>10	45		
АЦЦП+	+	46	0,163	2,3 [0,81; 6,52]
	-	12		
Вторичный СШ	+	16	0,99	0,93 [0,32; 2,65]
	-	42		

Примечание: ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ЧАС – число активных суставов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СШ – синдром Шегрена

Таблица 2. Оценка влияния сроков до верификации диагноза и продолжительности заболевания на потребность в переключении генно-инженерных биологических препаратов, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	1 ГИБП (n=58)	>1 ГИБП (n=24)	p
Продолжительность заболевания до верификации диагноза, лет	0,5 [0,31; 1,0]	0,77 [0,25; 1,21]	0,86
Продолжительность заболевания до назначения ГИБП, мес.	14 [11; 24]	24 [14; 48]	0,28

Примечание: ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

Таблица 3. Оценка влияния лабораторных показателей на потребность в переключении генно-инженерных биологических препаратов, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	1 ГИБП (n=58)	>1 ГИБП (n=24)	p
РФ, МЕ/мл	77,9 [28,5; 187,25]	112 [27,55; 261]	0,25
АЦЦП, Ед/мл	53,9 [12; 188]	91,6 [5,5; 295]	0,29
СОЭ, мм/ч	25,5 [17,25; 42,75]	35,5 [21; 48,5]	0,59
СРБ, мг/л	10 [4,63; 19,95]	28 [15; 51,5]	0,04

Примечание: ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

При сопоставлении показателей лабораторной активности у пациентов, получавших только 1 ГИБП, и у пациентов с необходимостью переключения на 2-й и последующие ГИБП в целом обращено внимание на более высокие значения всех показателей среди тех, кому проводилась замена терапии, однако статистически значимые различия отмечались только по концентрации СРБ (табл. 3).

При анализе спектра отменяемых препаратов выявлено, что при необходимости переключения на 2-ю линию терапии ГИБП в 50% случаев отменялись ингибиторы ФНО-α, в 45,8% – абатацепт, в 1 случае – тоцилизумаб; при переключении на 3-й ГИБП в 90% случаев была отменена терапия ингибиторами ФНО-α, в 10% – абатацептом. При этом в качестве первого ГИБП абатацепт и ингибиторы ФНО-α назначались примерно с одинаковой частотой (45,1% и 40,2% соответственно), терапию абатацептом продолжают 57,7%, ингибиторами ФНО-α – 63,3% пациентов.

Причиной переключения с одного ГИБП на другой была в подавляющем большинстве случаев вторичная неэффективность терапии, у 4,9% пациентов – серьезные НР. В целом НР зафиксированы у 24,6% больных; наиболее часто встречались рецидивирующие неосложненные инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные НР, потребовавшие отмены терапии, включали нейтропению 4-й степени (n=1) после первой инфузии тоцилизумаба, развитие инфузионной реакции на абатацепт (n=1), вираж туберкулиновых проб (n=2) в 1 случае на фоне терапии инфликсимабом в качестве первого ГИБП, еще в 1 случае – на фоне терапии адалимумабом в качестве второго ГИБП после вторичной неэффективности абатацепта.

Среди пациентов, которым в рамках исследования проводилась оценка индекса повреждения JADI, среднее значение суставной части индекса (JADI-A, The Juvenile Arthritis Damage Index – Articular) составило 2,39 (от 1 до 24), медиана – 0,5 [0; 3,25], что в большинстве

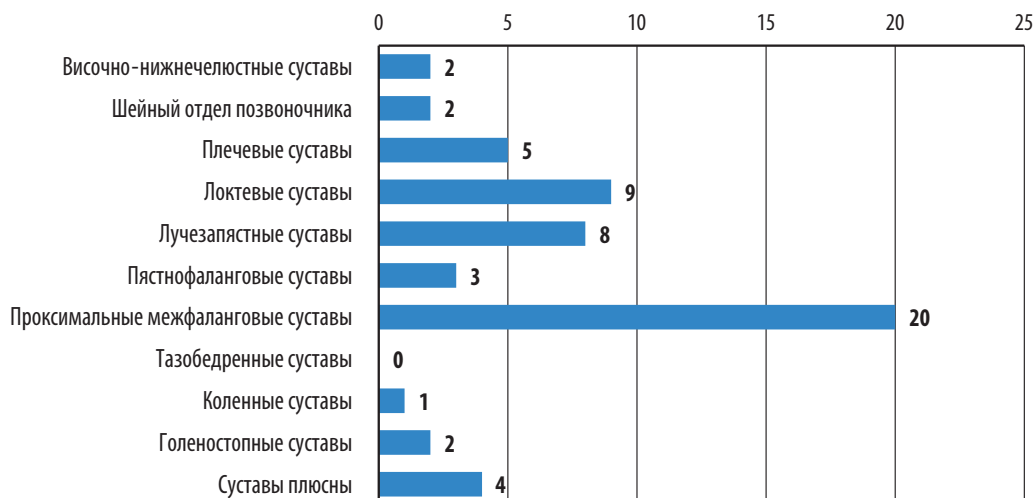


Рис. 4. Структура суставного поражения по индексу повреждения JADI-A у пациентов с серопозитивным ювенильным идиопатическим артритом

случаев было обусловлено контрактурами суставов верхних конечностей (рис. 4).

Значение JADI-A>0 выявлено у половины пациентов; по данному признаку они были разделены на две группы. В первой признаку повреждения суставов отсутствовали (JADI-A=0), во второй JADI-A был больше 0 (табл. 4).

С учетом выявленных статистически значимых различий между группами по ЧАС, уровню АЦЦП, СРБ и СОЭ нами была проведена оценка корреляции JADI-A с этими показателями (табл. 5), подтвердившая данные предварительного анализа.

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена взаимосвязь индекса повреждения JADI-A с ЧАС ($p<0,01$), уровнем АЦЦП, СОЭ и СРБ ($p<0,05$). Отмечалась также статистически значимая корреляционная связь уровня СРБ с СОЭ ($p<0,001$) и ЧАС ($p<0,001$).

Обсуждение

Согласно литературным источникам, назначение ГИБП, особенно на ранних сроках заболевания, существенно улучшает прогноз как при полиартикулярном варианте ЮИА в целом [11, 12], так и при серопозитивном субтипе ЮИА в частности [15–17]. Так, С.А. Wallace и соавт. [16] показали, что ранняя агрессивная терапия с применением ГИБП при полиартрите в целом позволяет добиться неактивного статуса болезни к 6 мес. и медикаментозной ремиссии к 12 мес.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) по терапии полиартикулярного варианта ЮИА [18], опубликованных в 2019 г., вошло положение о целесообразности раннего назначения ГИБП пациентам, серопозитивным по РФ и/или АЦЦП. Это экспертное мнение базируется на результатах ряда исследований, демонстрирующих ассоциацию наличия РФ и АЦЦП с высоким риском неблагоприятного прогноза и низким качеством жизни [6, 19, 20, 21]. В работе L.J. Montag и соавт. [22] раннее назначение ГИБП при серопозитивном ЮИА позволяло сократить число применяющихся во взрослом состоянии лекарственных препаратов, повысить качество жизни, снизить частоту депрессии.

Таблица 4. Сопоставление клиничко-лабораторных характеристик пациентов с серопозитивным ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от индекса JADI-A

Показатели	JADI-A=0 (n=14)	JADI-A≥1 (n=14)	p
Возраст дебюта (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [5; 12]	11 [7,8; 13]	–
Давность заболевания на момент обследования (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,5 [5; 12]	13 [8; 14]	0,059
Время до постановки диагноза (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,4 [0,1; 1]	0,6 [0,4; 2]	–
РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [25; 79]	39 [17; 169]	0,839
АЦЦП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	24 [4,8; 81]	140,4 [85; 300]	0,021
СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [6; 23]	31 [13,5; 38]	0,041
СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [0,4; 5,3]	8,7 [3,9; 28,9]	0,024
ЧАС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4,3; 9,8]	12 [9; 16]	0,010
Пероральные ГК, n (%)	8 (57,1)	1 (7,1)	–
Применение более 1 БПВП, n (%)	1 (7,1)	4 (28,6)	–
ГИБП, %	71,4	92,8%	0,139
Применение более 1 ГИБП, %	7,1	28,6%	0,231

Примечание: JADI-A – The Juvenile Arthritis Damage Index – Articular; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЧАС – число активных суставов; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисный противовоспалительный препарат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

Таблица 5. Корреляция JADI-A и клиничко-лабораторных параметров (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметры	JADI-A	РФ	АЦЦП	СОЭ	СРБ
РФ	0,031	–	–	–	–
АЦЦП	0,403*	0,174	–	–	–
СОЭ	0,433*	0,421*	0,139	–	–
СРБ	0,475*	0,449*	0,371	0,640***	–
ЧАС	0,526**	0,169	0,322	0,365	0,607***

Примечание: JADI-A – The Juvenile Arthritis Damage Index – Articular; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЧАС – число активных суставов; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Анализ полученных нами результатов выявил высокую потребность в назначении ГИБП при серопозитивном ЮИА (89,1%), что согласуется с данными других работ, в которых этот показатель варьировал от 70,6 до 100% [21–23]. Наши пациенты были сопоставимы с больными других исследователей по полу и возрасту дебюта [2, 3, 15, 23].

Все пациенты исследуемой группы до применения ГИБП получали БПВП, 23,2% из них – более 1 препарата последовательно. Примечательно, что ни сам факт применения БПВП, ни применение более 2 БПВП не оказали влияния на развитие повреждений суставов по индексу JADI-A, причем у пациентов без признаков повреждения суставов в анамнезе не было опыта применения более одного БПВП. Согласно рекомендациям ACR 2019 г. и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с несистемными субтипами ЮИА, в частности с серопозитивным ЮИА, подключение ГИБП целесообразно при неэффективности монотерапии метотрексатом в течение 3 мес. [18, 24], хотя, как следует из наших данных, у пациентов с высокими лабораторными показателями активности, по-видимому, целесообразно более раннее назначение ГИБП, возможно, одновременно с метотрексатом. Все наши пациенты получали ГИБП в комбинации с метотрексатом, хотя в литературе имеются отдельные исследования по применению ГИБП при ЮИА в режиме монотерапии. В частности, G. Nogueff и соавт. [12], наблюдавшие серопозитивных пациентов, получили сопоставимые данные при сравнительной оценке эффективности монотерапии ГИБП и ГИБП в сочетании с метотрексатом.

Безусловно, на выбор ГИБП оказывал влияние ряд клинических особенностей (наличие системных проявлений, вторичного СШ) и организационных моментов (возможность продолжения лекарственной терапии по месту жительства), однако следует отметить, что в анализ включены пациенты, начиная с 2010 г., когда выбор препаратов был более ограничен. Это нашло свое отражение в структуре ГИБП, применяемых в качестве препаратов первой линии, среди которых лидирующие позиции занимают ингибиторы ФНО- α (суммарно 40,3% назначений) и абатацепт (45,1% назначений). С регистрацией по педиатрическим показаниям тоцилизумаба в 2012 г. связан последующий рост применения этого препарата. Рост числа назначений ритуксимаба, несмотря на статус препарата «off label», может быть обусловлен как накоплением собственного опыта его использования [25], так и публикуемыми литературными данными по применению ритуксимаба при серопозитивном ЮИА [26]. Кроме того, веским аргументом в пользу назначения ритуксимаба у наших пациентов служил факт наличия СШ (26%), диагностика которого, безусловно, существенно улучшилась в последнее время. Интересно отметить, что в рекомендациях ACR указано на предпочтительность назначения других ГИБП по сравнению с ритуксимабом [18], хотя в тексте публикации есть упоминание о том, что в ходе голосования члены комиссии обсуждали возможность более раннего назначения ритуксимаба для РФ-позитивных детей на основе данных, полученных при исследовании этого препарата у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [18].

M. Romano и соавт. [27] продемонстрировали, что серопозитивность при ЮИА является предиктором вторичной неэффективности ГИБП. Среди наших пациентов 29,3% составили те, кому потребовалось переключение

на другой ГИБП. За исключением 3 случаев, когда эта замена была обусловлена серьезными НР, у остальных пациентов, получавших более 1 ГИБП, наблюдалось развитие вторичной неэффективности первого ГИБП. Согласно полученным нами результатам, прослеживается повышенная потребность в переключении на другой ГИБП у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α в 1-й и 2-й линии терапии, что совпадает с данными Y. Yamasaki и соавт. [17], показавших наличие связи высокой концентрации РФ с повышенным риском рефрактерности к ингибиторам ФНО- α , назначенным в качестве первого ГИБП. На основании этого авторы делают вывод о предпочтительности назначения тоцилизумаба или абатацепта у серопозитивных пациентов. R. Davies и соавт. [6] отмечают, что эффективность самого назначаемого при ЮИА ингибитора ФНО- α – этанерцепта – ниже у серопозитивных пациентов.

В литературе имеется крайне ограниченное число публикаций, посвященных поиску предикторов неэффективности ГИБП – как первичной, так и вторичной, при серопозитивном ЮИА. Имеются данные о том, что эффективность терапии в целом статистически значимо выше при раннем назначении ГИБП после верификации диагноза независимо от субтипа ЮИА [10, 16]. С другой стороны, R. Davies и соавт. [6] показали, что серопозитивность по РФ, даже при использовании ГИБП, ассоциируется с низкой частотой достижения неактивного статуса болезни. Высокий уровень РФ ассоциирован с повышенной рефрактерностью к ингибиторам ФНО- α , назначенным в качестве первой линии терапии [17]. F. Oliveira-Ramos и соавт. [19] установили связь позитивности по АЦЦП с низкой вероятностью достижения неактивного статуса болезни. Согласно результатам J. Guzman и соавт. [21], более высокие значения СРБ и позитивность по РФ связаны с низкой вероятностью раннего достижения ремиссии у пациентов, которым терапия ГИБП была назначена в первые 6 мес. болезни. R.H. Syed и соавт. [28] обнаружили обратную связь возможности достижения неактивного статуса болезни с концентрацией РФ и АЦЦП. В нашем исследовании была предпринята попытка выявить факторы, которые уже на первом этапе назначения терапии позволили бы выбрать наиболее приемлемый ГИБП с низкой вероятностью вторичной неэффективности. Из всех рассматриваемых факторов статистически значимая связь отмечалась только для СРБ, что отчасти совпадает с выводами J. Guzman и соавт. [21]. Обращали на себя внимание несколько более высокие значения РФ и АЦЦП в группе пациентов, потребовавших замены терапии, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Настоящее исследование показало хорошую переносимость проводимой терапии ГИБП с низкой частотой серьезных НР (4,9%), что совпадает с данными других авторов [12, 26, 29]. У двоих пациентов зафиксирован вираж туберкулиновых проб, что потребовало назначения противотуберкулезной превентивной терапии и отмены ГИБП. В целом всем пациентам проводится регулярный скрининг на туберкулез. На необходимость тщательного мониторинга туберкулеза обращают внимание и другие исследователи [29].

Для выявления факторов, ассоциирующихся с рефрактерностью к ГИБП, оценивалась роль индекса повреждения JADI в прогнозировании ответа на терапию. Выявлена повышенная потребность в назначении ГИБП у пациентов с индексом JADI > 0, что соответствует данным

исследования F. Oliveira-Ramos и соавт. [19], в котором пациенты с серопозитивным ЮИА имели самые высокие значения индекса JADI и чаще получали ГИБП по сравнению с другими субтипами ювенильного артрита. Несмотря на то, что, по нашим данным, в группе с наличием повреждений в соответствии с индексом JADI-A было в 4 раза больше пациентов с опытом применения более одного ГИБП по сравнению с группой с нулевыми значениями индекса JADI-A, статистической значимости эти различия не достигали, очевидно, в силу небольшой величины исследуемой когорты. В нашем исследовании обнаружена корреляция индекса JADI с ЧАС, как и в работе S. Viola и соавт. [14], однако эти авторы не выявили корреляции JADI с АЦЦП и маркерами острофазового ответа.

Следует подчеркнуть, что низкая частота серопозитивности по РФ среди пациентов с ЮИА стала причиной малочисленности проанализированной нами когорты, которая характеризуется существенной неоднородностью по клинической картине заболевания, срокам назначения терапии и выбору препарата. Эти факторы, наряду с ретроспективным характером исследования, обуславливают его лимитированный характер и необходимость последующих научных исследований. Полученные результаты в целом свидетельствуют о возможности эффективного применения ГИБП при серопозитивном субтипе ЮИА с перспективой улучшения прогноза и качества жизни пациентов при своевременной диагностике и ранней адекватной персонализированной терапии. Использование индекса JADI, изученное на небольшой выборке пациентов, представляется перспективным компонентом оценки потребности в более раннем назначении ГИБП при ЮИА и требует дальнейшего детального изучения.

Выводы

В настоящем исследовании продемонстрирована высокая потребность в назначении ГИБП при серопозитивном ЮИА в целом, а также корреляция частоты назначения ГИБП с индексом повреждения JADI. Применение ГИБП продемонстрировало хорошую эффективность и приемлемый профиль безопасности. Наличие системных проявлений или вторичного СШ было значимым фактором

для выбора ГИБП. У пациентов с высокими суррогатными показателями активности (в первую очередь СРБ) с учетом высокого риска вторичной неэффективности ингибиторов ФНО- α в качестве препарата выбора в первой линии терапии может рассматриваться тоцилизумаб. Мы не выявили влияния концентрации РФ и АЦЦП на выбор или частоту замены ГИБП, при статистически значимом повышении частоты вторичной неэффективности ГИБП в 1-й линии у пациентов с более высоким уровнем СРБ. Отмечалась корреляция индекса JADI с АЦЦП, СОЭ и СРБ.

Обращает на себя внимание тенденция к более высокой концентрации СРБ, РФ и АЦЦП у пациентов, получавших более одного ГИБП, что в сочетании с корреляцией индекса повреждения JADI с теми же лабораторными показателями позволяет говорить о необходимости более раннего (возможно сразу после установления диагноза) назначения ГИБП у данной категории пациентов. Такая тактика, по-видимому, может способствовать повышению эффективности терапии и предотвращению необратимых повреждений. Выявленные в ходе данного исследования закономерности нуждаются в дальнейшем изучении с увеличением анализируемой выборки, более детальной проработкой анализируемых параметров и поиском потенциальных ранних предикторов повреждения и рефрактерности к терапии.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментального научного исследования по теме «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста» FURS-2022-0001 (регистрационный номер в ЕГИСУ 1021051302580-4).

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 статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
- Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1974-1984. doi: 10.1002/art.22709
- Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: Results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):111-116.
- Horneff G, Borchert J, Heinrich R, Kock S, Klaus P, Dally H, et al. Incidence, prevalence, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: A retrospective observational cohort health claims database study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):100. doi: 10.1186/s12969-022-00755-x
- Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol*. 2019;9:3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168
- Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):584-593. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.008
- Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, Smolewska E. Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2699-2706. doi:10.1007/s10067-016-3355-1
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds). Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
- Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al.; ReACCh-Out investigators. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1854-1860. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372
- Otten MH, Anink J, Prince FH, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national

- Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1379-1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641
11. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1-222. doi: 10.3310/hta20340
 12. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3
 13. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-197. doi: 10.3899/jrheum.180168
 14. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2092-2102. doi: 10.1002/art.21119
 15. Koopman-Keemink Y, van Rossum MA, Wulfraat NM, van Suijlekom-Smit LW. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: Results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1379-1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641
 16. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA). Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: Time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1163-1170. doi: 10.3899/jrheum.131503
 17. Yamasaki Y, Nakamura A, Kubota T, Mitsunobu T, Moriyama M, Takei S, et al. Rheumatoid factor value for determining the first biologic agent to use for non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 5:roac125. doi: 10.1093/mr/roac125
 18. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):846-863. doi: 10.1002/art.40884
 19. Oliveira-Ramos F, Eusébio M, Martins F, Mourão AF, Furta-do C, Campanilho-Marques R, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: Fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open*. 2016;2(2):e000304. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000304
 20. Oen K, Guzman J, Dufault B, Tucker LB, Shiff NJ, Duffy KW, et al.; the Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing Outcomes (ReACCh-Out) investigators. Health-related quality of life in an inception cohort of children with juvenile idiopathic arthritis: A longitudinal analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):134-144. doi: 10.1002/acr.23236
 21. Guzman J, Henrey A, Loughin T, Berard RA, Shiff NJ, Jurencak R, et al.; ReACCh-Out Investigators. Predicting which children with juvenile idiopathic arthritis will not attain early remission with conventional treatment: Results from the ReACCh-Out cohort. *J Rheumatol*. 2019;46(6):628-635. doi: 10.3899/jrheum.180456
 22. Montag LJ, Horneff G, Hoff P, Klein A, Kallinich T, Foeldvari I, et al. Medication burden in young adults with juvenile idiopathic arthritis: Data from a multicentre observational study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002520. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002520
 23. Berthold E, Månsson B, Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: A population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):218. doi: 10.1186/s13075-019-1994-8
 24. Юношеский артрит у детей [Juvenile arthritis in children (In Russ.)]. URL: <https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/2d7/%D0%9C08.0%20%D0%AE%D0%BD%D0%BE%D1%88%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82%20%D1%83%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9.pdf> (Accessed: DD Month 2023).
 25. Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ, Шаповаленко АН, Федоров ЕС, Пачкория ТН. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):208-214. [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkorja TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):208-214 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214
 26. Kearsley-Fleet L, Sampath S, McCann LJ, Baildam E, Beresford MW, Davies R, et al. Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):331-335. doi: 10.1093/rheumatology/key306
 27. Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, Ardoino I, Donati C, Boracchi P, et al. Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients. *Reumatismo*. 2014;65(6):278-285. doi: 10.4081/reumatismo.2013.682
 28. Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. Rheumatoid factors and anticyclic citrullinated peptide antibodies in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(2):156-163. doi: 10.1007/s11926-008-0027-4
 29. Adrovic A, Yildiz M, Köker O, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Arch Rheumatol*. 2020;36(1):146-157. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2021.7953

Каледа М.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
Колхидова З.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1935-8585>
Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Факторы, определяющие развитие посттравматической боли и посттравматического остеоартрита

А.А. Черникова¹, А.Е. Каратеев¹, М.А. Макаров¹, Е.И. Бялик^{1,2}, С.А. Макаров¹, В.Е. Бялик¹, В.А. Нестеренко¹, Дудникова П.Е.³

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

²ФГБОУ ДПО

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

³ФГБОУ ВО

«Ярославский государственный медицинский университет»

Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian

Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Russian Medical

Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

125993, Russian

Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

³Yaroslavl State

Medical University

150000, Russian

Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Травмы вызывают системную нейрогуморальную и поведенческую реакцию организма, направленную на восстановление поврежденных тканей и коррекцию нарушений биомеханики. Однако во многих случаях полноценная репарация невозможна: травматическое повреждение, возникающее на его фоне воспаление и дегенеративные процессы (фиброз, неоваскуляризация, гетеротопическая оссификация) приводят к тяжелым структурным изменениям и прогрессирующему снижению функциональной способности. К наиболее частым осложнениям травм относятся хроническая посттравматическая (ПТ) боль и ПТ остеоартрит (ОА). Эти осложнения взаимосвязаны: болевые ощущения (сопровождающиеся скованностью и нарушением функции), возникающие у 10–50% лиц, перенесших травму сустава, могут указывать на формирование ранней (дорентгенологической) стадии ПТ ОА. Развитие типичных структурных изменений при ПТ ОА через 10–15 лет отмечается после травмы коленного сустава более чем у 30% пациентов. ПТ ОА крупных суставов протекает более агрессивно, чаще сопровождается синовитом и требует проведения эндопротезирования в среднем на 10–15 лет раньше, чем первичный ОА. Ранняя диагностика ПТ ОА основывается на анализе динамики клинических проявлений (прежде всего ПТ боли), визуализации ранних изменений структуры сустава (магнитно-резонансная томография), а также исследовании уровня биомаркеров воспаления и костно-хрящевой деструкции. В качестве дополнительных факторов риска ПТ ОА рассматривают генетические особенности, определяющие хронизацию воспаления и боли, а также нарушения репарации хрящевой и костной ткани.

Ключевые слова: посттравматическая боль, посттравматический остеоартрит, эпидемиология, факторы риска, биомаркеры, генетические особенности

Для цитирования: Черникова АА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Бялик ВЕ, Нестеренко ВА, Дудникова ПЕ. Факторы, определяющие развитие посттравматической боли и посттравматического остеоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):377–384.

FACTORS DETERMINING THE DEVELOPMENT OF POST-TRAUMATIC PAIN AND POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS

Anastasia A. Chernikova¹, Andrey E. Karateev¹, Maxim A. Makarov¹, Evgeny I. Bialik^{1,2}, Sergey A. Makarov¹, Valerii E. Bialik¹, Vadim A. Nesterenko¹, Polina E. Dudnikova³

Injuries cause a systemic neurohumoral and behavioral response of the body, aimed at restoring damaged tissues and correcting biomechanical disorders. However, in many cases, full-fledged repair is impossible — traumatic injury, inflammation that occurs against its background, and degenerative processes (fibrosis, neoangiogenesis, heterotopic ossification) lead to severe structural changes and a progressive decrease in functional ability. The most common complications of trauma include chronic post-traumatic pain and post-traumatic osteoarthritis (PTOA). These complications are interrelated — pain (accompanied by stiffness and dysfunction) that occurs in 10–50% of people who have suffered a joint injury may indicate the formation of early (pre-radiological) stages of PTOA. The development of typical structural changes in PTOA is observed 10–15 years after a knee injury (in >30% of patients). PTOA of large joints is more aggressive, often accompanied by synovitis, and requires arthroplasty on average 10–15 years earlier than primary osteoarthritis. Early diagnosis of PTOA is based on the analysis of the dynamics of clinical manifestations (primarily post-traumatic pain), visualization of early changes in the structure of the joint (magnetic resonance imaging), as well as the study of the level of biomarkers of inflammation and osteochondral destruction. As additional risk factors for PTOA, genetic features are considered that determine the chronicity of inflammation, pain, and impaired repair of cartilage and bone tissue.

Key words: post-traumatic pain, post-traumatic osteoarthritis, epidemiology, risk factors, biomarkers, genetic features

For citation: Chernikova AA, Karateev AE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Bialik VE, Nesterenko VA, Dudnikova PE. Factors determining the development of post-traumatic pain and post-traumatic osteoarthritis.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023;61(3):377–384 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-377-384

Контакты: Черникова Анастасия Андреевна, nas36839729@yandex.ru
Contacts:

Anastasia Chernikova, nas36839729@yandex.ru

Поступила 14.03.2023

Принята 26.04.2023

Травмы — одна из наиболее частых причин гибели, серьезного ухудшения здоровья и инвалидизации в современном мире [1]. По данным официальной статистики Росстата за 2020 г., «внешние причины» (включая травмы) занимали 4-е место среди причин смерти российских граждан (139,6 тыс.) после патологии сердечно-сосудистой системы (938,5 тыс.), новообразований (295,9 тыс.) и COVID-19 (144,7 тыс.). Абсолютное число травм составило 8,92 млн

случаев, из которых подавляющее большинство приходилось на повреждение верхней и нижней конечностей (6,17 млн) [2].

В структуре травм нижней конечности преобладают повреждения коленного сустава (КС) — прежде всего мениска и передней крестообразной связки (ПКС) — и голеностопного сустава; их суммарная частота составляет 50–80% обращений в связи с травмами скелетно-мышечной системы [3].

Согласно недавно опубликованной работе М.М. Негзог и соавт. [4], представляющей методический обзор статистики травм голени, частота этой патологии, по данным отделений интенсивной терапии разных стран, колеблется от 2 до 7 эпизодов на 1000 пациенто/лет. Однако поскольку далеко не все люди с небольшими травмами голени обращаются за немедленной медицинской помощью, их реальная частота может в 5–10 раз превосходить эти цифры, достигая 19,0–26,6 на 1000 пациенто/лет. Подавляющее большинство (более 75%) травм голени сопровождается повреждением латеральных связок: передней таранно-малоберцовой, реже – пяточно-малоберцовой.

По данным американских ученых, в США ежегодно отмечается около 850 тыс. травм КС, сопровождающихся повреждением мениска, и 250 тыс. повреждений связочного аппарата КС (преимущественно ПКС). По данным мировой статистики, частота обращений за медицинской помощью в связи с повреждением мениска/ПКС составляет 0,6–0,7 на 1000 пациенто/лет [5, 6]. При этом травматизация КС в 10 раз выше у молодых спортсменов и военнослужащих (>8 случаев на 1000 пациенто/лет [7, 8]).

Острые травмы приводят к серьезным страданиям, утрате функции и трудоспособности, представляя большую медицинскую и социальную проблему. Не менее сложной задачей, стоящей перед медицинской наукой, являются профилактика и лечение отдаленных последствий травм, таких как хроническая посттравматическая боль (ХПТБ) и посттравматический (ПТ) остеоартрит (ОА) [9–11].

Посттравматический остеоартрит как травматологическая и ревматологическая проблема

ХПТБ и ПТ ОА тесно взаимосвязаны. Стойкие болевые ощущения после травм КС, голеностопного и плечевого суставов возникают у 10–50% пациентов, при этом в большинстве случаев причиной их появления являются воспалительные и структурные изменения, которые могут рассматриваться как ранняя (дорентгенологическая) стадия ПТ ОА [10–12].

ПТ ОА – клиническая разновидность (фенотип) ОА, которая развивается в четкой хронологической связи с механическим повреждением структур сустава, характеризуется персистирующей воспалительной реакцией и быстрым прогрессированием, приводящим к необратимым анатомическим изменениям [11, 12].

Патогенез ПТ ОА связан с массивным разрушением ткани сустава, некробиотическими изменениями и апоптозом высокодифференцированных клеток (теночитов, хондроцитов, остеоцитов), а также дезорганизацией межклеточного матрикса (МКМ). При травматизации связочного аппарата, даже при отсутствии явного нарушения структуры кости (внутрисуставного перелома), отмечается повреждение суставного хряща [11, 12]. Так, по данным 5 исследований, в ходе которых проводились артроскопические вмешательства на КС в связи с травмой ПКС, частота видимых изменений структуры суставного хряща колебалась от 16 до 45% [13]. Результаты исследований, проводившихся на лабораторных животных, демонстрируют значительное разрушение трабекулярной структуры субхондральной кости после искусственно поврежденной связок и менисков [14, 15].

Последствием травмы становятся биомеханические нарушения, что резко усиливает механический стресс, испытываемый тканями сустава даже при обычном объеме движений. Повреждение и некробиоз клеток и МКМ приводит к накоплению в синовиальной жидкости большого количества «обломков» структурных белков, протеогликанов, рибонуклеиновых кислот, протеолитических ферментов, липидов и широкого спектра метаболитов, представляющих «молекулярный комплекс повреждения» (DAMP, damage-associated molecular pattern). Это мощный стимул для резидентных макрофагов синовики, которые становятся источником синтеза многих цитокинов и хемокинов, и прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , запускающего развитие локальной воспалительной реакции. Именно ИЛ-1 β играет ключевую роль в развитии хронического воспаления (синовита, энтезита, остеоита) после травмы. Последствиями исходного травматического повреждения, персистирующей воспалительной реакции, постоянного механического стресса и неполноценной репарации, возникающей вследствие дифференцировки М2-макрофагов и активного синтеза ряда факторов роста (трансформирующего, сосудисто-эндотелиального, фибробластов, а также костно-морфогенетических пептидов), становится развитие типичных для ОА дегенеративных изменений – фиброза, неоангиогенеза, гетеротопической оссификации (остеофитоза) [11, 16].

ПТ ОА развивается достаточно быстро: по данным S.G. Bodkin и соавт. [17], оценивших исходы хирургического лечения травмы ПКС у 10 565 пациентов, рентгенологические признаки ПТ ОА в сочетании с клиническими проявлениями (боль, нарушение функции) через 6 мес. после травмы были выявлены у 2,3% пациентов. Спустя 12 мес. число больных ПТ ОА удвоилось, достигнув 4,1%; через 2 года оно составило 6,2%, через 3 года – 8,4%; через 4 года – 10,4%; через 5 лет – 12,3%. В работе D.I. Rhon и соавт. [7] было показано, что у 3605 военнослужащих, перенесших травму КС и наблюдавшихся около 4 лет, ПТ ОА был диагностирован в 9,6% случаев. Развитие ПТ ОА при более длительном наблюдении оценивалось в метаанализе 28 исследований ($n=4108$), проведенном M.E. Cinque и соавт. [18]. Спустя 5 лет после травмы ПКС и ортопедического вмешательства наличие ПТ ОА было зафиксировано у 11,3% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 6,4–19,1%), через 10 лет – у 20,6% (95% ДИ: 14,9–27,7%), через 20 лет – у 51,6% (95% ДИ: 29,1–73,5%) наблюдавшихся пациентов (рис. 1).

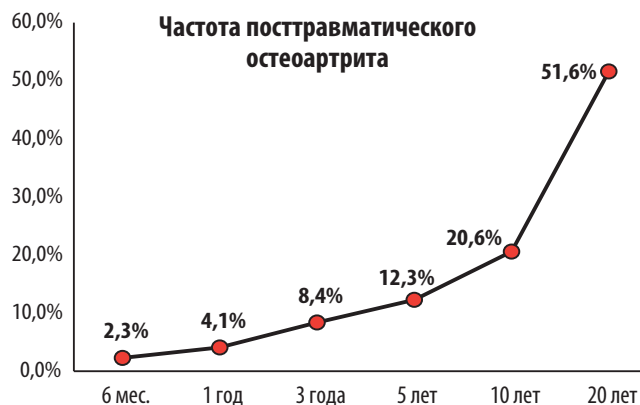


Рис. 1. Развитие посттравматического остеоартрита в зависимости от времени, прошедшего после травмы коленного сустава (объединенные данные исследований S.G. Bodkin и соавт. [17] и M.E. Cinque и соавт. [18])

В зависимости от тяжести травмы ПТ ОА в течение 10–20 лет развивается у 30–50% пациентов. Значение данной патологии определяется тем, что она возникает у лиц молодого возраста. Так, если травма была перенесена молодым человеком в 20–30 лет (например, в период интенсивных занятий спортом), то формирования клинически и рентгенологически выраженного ПТ ОА придется ожидать уже в 35–45 лет, т. е. в активном трудоспособном возрасте [16, 19]. Это демонстрирует когортное наблюдение MOON: у 146 молодых спортсменов, перенесших травму и пластику ПКС, через 10 лет рентгенологические признаки ПТ ОА (остеофиты, сужение щели) отмечались в 37% случаев [20].

При этом, учитывая агрессивное течение ПТ ОА, интенсивность боли и выраженность функциональных нарушений, у существенной части пациентов встает вопрос о необходимости тотального эндопротезирования (ТЭ). И если при первичном ОА пик ТЭ приходится на 60–70 лет, то при ПТ ОА прибегать к операции приходится в среднем на 10–15 лет раньше [16, 19]. По данным американских авторов, в США ежегодно проводится порядка 70 000 ТЭ КС у лиц младше 50 лет, причем подавляющее большинство случаев связано именно с ПТ ОА [21].

Следует учитывать, что исходы ТЭ при ПТ ОА существенно хуже, чем при первичном ОА. Это подтверждает метаанализ 9 популяционных исследований ($n=6783990$), проведенный Y. Liu и соавт. [22]. Согласно полученным данным, после ТЭ КС при ПТ ОА риск перипротезных инфекций был выше почти в 2 раза (отношение шансов (ОШ) – 1,98; 95% ДИ: 1,52–2,57), частота скованности – в 2,5 раза (ОШ=2,59; 95% ДИ: 1,07–6,25), риск осложнений со стороны послеоперационной раны – в 2 раза (ОШ=2,0; 95% ДИ: 1,55–2,59), потребность в ревизионных операциях – почти в 1,5 раза (ОШ=1,49; 95% ДИ: 1,05–2,12). После ТЭ КС при ПТ ОА в сравнении с первичным ОА также отмечалась статистически значимо худшая оценка самочувствия с использованием показателей, определяемых самим пациентом (PRO, patient reported outcomes). В качестве примера можно привести работу A. Vala и соавт. [23], которые сравнили результаты ТЭ КС при ПТ ОА и первичном ОА с использованием национальной медицинской базы данных США Medicare (2005–2012 гг.). За этот период ТЭ было выполнено 3509 пациентам с ПТ ОА и 257 611 пациентам с первичным ОА. Хотя больные ПТ ОА были моложе (доля лиц младше 65 лет составляла 22% и 9% соответственно), послеоперационных осложнений у них было статистически значимо больше: относительный риск (ОР) перипротезных инфекций у них составил 1,72 ($p<0,001$); ОР локальных осложнений – 1,80 ($p<0,001$); ОР необходимости ревизионных операций – 1,23 ($p=0,01$).

Столь же сложной представляется ситуация с ТЭ при ПТ ОА тазобедренного сустава. Так, по данным R.D. Stibolt Jr. и соавт. [24], представивших метаанализ 10 работ ($n=448$), в которых оценивалась частота осложнений после ТЭ при ПТ ОА тазобедренного сустава, при среднем периоде наблюдения 37 мес. частота инфекционных осложнений составляла 10,2%, нестабильности – 20,3%, ревизионных операций – 18,5%.

В целом ПТ ОА протекает тяжелее и имеет более серьезные последствия для здоровья (учитывая более молодой возраст пациентов), чем первичный ОА. Поэтому столь важно своевременно диагностировать это заболевание и использовать все доступные терапевтические возможности

для его лечения. В отличие от первичного ОА, при ПТ ОА известен первичный пусковой момент (травма), от которой следует вести отсчет прогрессирования заболевания. Однако однозначные проявления ПТ ОА (типичные рентгенологические изменения) через 1–2 года после травмы развиваются лишь у 5% пациентов. Поэтому для ранней диагностики ПТ ОА необходимо учитывать факторы риска этого заболевания, применять методы *дорентгенологической* визуализации и анализировать динамику биомаркеров [11, 16, 19].

Факторы риска посттравматического остеоартрита

Наиболее изучены факторы риска развития ПТ ОА коленного сустава. Согласно данным многочисленных работ, развитие этой патологии прежде всего зависит от характера и тяжести повреждения внутрисуставных структур. Так, недавно был опубликован консенсус группы международных экспертов OPTKNEE, представляющий метаанализ 66 исследований, в которых оценивались факторы риска развития структурного и клинического ПТ ОА после травмы КС. Риск развития этого заболевания был статистически значимо выше после повреждения ПКС, коллатеральной связки, мениска, суставного хряща, надколенника/большеберцовой и бедренной кости, переломов и мультиструктурных повреждений. Наибольший риск ПТ ОА отмечался у лиц, перенесших хирургическую реконструкцию ПКС, при наличии повреждения хряща (ОШ=2,31; 95% ДИ: 1,35–3,94), при сочетании с парциальной менискэктомией (ОШ=1,87; 95% ДИ: 1,45–2,42) и тотальной менискэктомией (ОШ=3,14; 95% ДИ: 2,2–4,48) [25].

Анализ факторов риска ПТ ОА также был проведен в масштабной работе M.C. Castano Betancourt и соавт. [26], которые выполнили метаанализ 122 исследований по данной теме. Было показано, что ведущими предикторами ПТ ОА КС являются серьезное повреждение мениска (ОШ=7,9; 95% ДИ: 4,4–14), перелом большеберцовой кости (повышение риска ТЭ в 3,0–5,3 раза) и вывих надколенника (развитие ПТ ОА при наблюдении 13 лет у 22% пациентов). Для развития ПТ ОА тазобедренного сустава основными факторами риска являлись перелом вертлужной впадины, перелом бедренной кости и вывих головки бедренной кости.

По результатам длительного когортного наблюдения MOON (3500 пациентов, перенесших пластику ПКС после травмы КС), факторами риска ПТ ОА через 2 и 6 лет, помимо характера и тяжести травмы, являются женский пол, избыточная масса тела, курение и низкий уровень образования. Более выраженная симптоматика и функциональные нарушения наблюдались у пациентов, имевших исходно худшие показатели по шкалам KOOS и IKDC [27].

Хроническая посттравматическая боль и риск развития посттравматического остеоартрита

Боль – наиболее характерное проявление ОА, связанное с хроническим синовитом, отеком костного мозга (остеитом), энтезитом и тендинопатией, а также с травмой тканей сустава при серьезных биомеханических нарушениях. Хроническая боль является одним из главных факторов, с которым связано прогрессирование первичного ОА, – как клинических проявлений, так и структурных

(рентгенологических) изменений [28]. Так, согласно результатам метаанализа 82 исследований ($n=41810$), проведенного S. Sandhaг и соавт., хроническая боль при ОА коррелировала с рентгенологической стадией ОА (≥ 2 по Kellgren – Lawrence (K-L)) и выраженностью изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая наличие отека костного мозга и повреждения мениска [29].

Значение боли как маркера развития ПТ ОА изучено в меньшей степени. Тем не менее, можно предполагать, что длительное сохранение болевых ощущений после травмы является важным предиктором формирования ПТ ОА. В этом плане весьма показательна работа M. Tahir и соавт. [30], которые изучали развитие ПТ ОА после перелома и оперативного лечения большеберцовой кости у 108 пациентов. При наблюдении ≥ 5 лет признаки ПТ ОА были отмечены у 45,8% больных исследуемой когорты. Важнейшим фактором, с которым было связано развитие этого заболевания, оказалась хроническая умеренная или выраженная боль (>4 по числовой рейтинговой шкале) (ОШ=73,28; 95% ДИ: 15,7–341,5; $p < 0,001$).

После травм суставов нередко возникает посттравматический артрит, сопровождающийся отеком синовиальной оболочки, остеоитом и накоплением экссудата. При повреждении коленного и голеностопного суставов посттравматический артрит отмечается в 25–30% случаев, причем у 5–15% пациентов он склонен к хронизации. Данная патология, которая проявляется интенсивной хронической болью, рассматривается как начальная стадия ПТ ОА [31].

Интересные данные получены I.J. Antosh и соавт. [32], которые в течение 2 лет оценивали состояние 120 студентов (средний возраст – 19 лет), 30 из которых перенесли травму и пластику ПКС. В сравнении с группой контроля у травмированных в течение всего периода наблюдения отмечались статистически значимо худшие параметры KOOS и WOMAC. Аналогичные данные были получены J.L. Whittaker и соавт. [33], которые в течение 3–10 лет наблюдали когорту из 50 молодых людей (15–26 лет) со спортивной травмой КС. В сравнении с аналогичной по возрасту и полу группой молодых людей, не имевших травм, у травмированных отмечались статистически значимо худшие показатели KOOS: в частности, медиана различия боли по KOOS составила $-4,0$ [$-6,8$; $-1,2$]. В работе L.S. Lohmander и соавт. [34] оценивалось состояние 103 молодых женщин (средний возраст – 31 год), 12 лет назад перенесших спортивную травму ПКС. Рентгенологические признаки ПТ ОА были выявлены у 51%, при этом клинические признаки поражения суставов определялись у 75% обследованных пациенток.

Биомаркеры

Ряд биомаркеров хорошо коррелируют со структурными изменениями суставов при ОА. Так, уровень конечного (С) телопептида коллагена II типа (СТХ-II, C-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen), согласно метаанализу 13 исследований ($n=2856$), проведенному H. Cheng и соавт. [35], у пациентов с 3–4-й стадией по K-L был статистически значимо выше, чем у больных с 1–2-й стадией по K-L. Аналогичные данные получены для олигомерного матричного протеина хряща (COMP, cartilage oligomeric matrix protein) и матриксной металлопротеиназы (ММП) 3 [36, 37].

Эти биомаркеры так же, как и уровень маркеров воспаления (цитокины, хемокины, С-реактивный белок (СРБ)), могут быть важным инструментом для оценки тяжести травмы и прогрессирования посттравматических изменений. Так, концентрация основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), макрофагального воспалительного белка (MIP, macrophage inflammatory protein) 1, ММП, тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinases) и др. – резко повышается в остром периоде травмы. В то же время их повышенный уровень может сохраняться в синовиальной жидкости и плазме крови на протяжении многих месяцев и лет после повреждения, «сигнализируя» о персистенции воспаления и развитии ПТ ОА [38].

По данным H. Higuchi и соавт. [39], повышенный уровень ИЛ-6, ММП-3 и TIMP-1 в синовиальной жидкости сохранялся у 32 пациентов с повреждением ПКС на протяжении 6 мес. В работе K.A. Elsaid и соавт. [40] было показано, что у 30 пациентов, перенесших травму ПКС, через 12 мес. в синовиальной жидкости была повышена концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , нейтрофильной эластазы и сульфатированного гликозаминогликана (sGAG, sulfated glycosaminoglycan). При этом уровень биомаркеров в синовиальной жидкости контралатерального (нетравмированного) сустава не отличался от среднестатистической нормы. Исследование I. Pengas и соавт. [41] продемонстрировало, что повышение уровня ММП-3 в плазме и синовиальной жидкости после травмы КС и хирургического удаления мениска у 53 пациентов, сохранялось при наблюдении до 40 лет.

Очень интересны данные A. Struglics и соавт. [42], наблюдавших 121 пациента с травмой ПКС на протяжении 5 лет. Непосредственно после травмы уровень ФНО- α в синовиальной жидкости был повышен в 8 раз, а ИЛ-6 – более чем в 1000 раз в сравнении с нормой. Соответственно, была повышена и концентрация маркеров костно-хрящевой деструкции, в частности агрекана ARGS – в 1,8 раза, СТХ-II в моче – в 8 раз. Повышенный уровень цитокинов сохранялся и спустя 5 лет после травмы – в частности, ФНО- α . При этом уровень цитокинов коррелировал с такими маркерами, как СТХ-II и N-телопептид I типа (NTX-I, N-terminal telopeptide I), что отражало процесс развития структурных изменений сустава.

Важно отметить, что концентрация биомаркеров может коррелировать с признаками суставного воспаления по данным МРТ. Так, Z. Zhu и соавт. [43], исследовав биомаркеры у 193 пациентов с активным ОА, определили взаимосвязь между отеком костного мозга и повышением концентрации ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23.

В обзоре, посвященном данной теме, С.М. Khella и соавт. [38] представили следующую динамику концентрации биомаркеров при ПТ ОА. В остром/подостром периоде (1,5 мес. после травмы) отмечается повышение концентрации в синовиальной жидкости и плазме ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО- α , интерферона γ и MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1). Повышается также содержание компонентов компонента – C4d, C3bBbP и sTCC, а уровень COMP, ММП, sGAG, ARGS, СТХ-II, NTX-I и других маркеров костно-хрящевой деструкции возрастает в десятки и сотни раз. Концентрация СРБ остается повышенной до 3 мес. В дальнейшем, при наблюдении от 3 мес. до нескольких лет, уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов снижается,

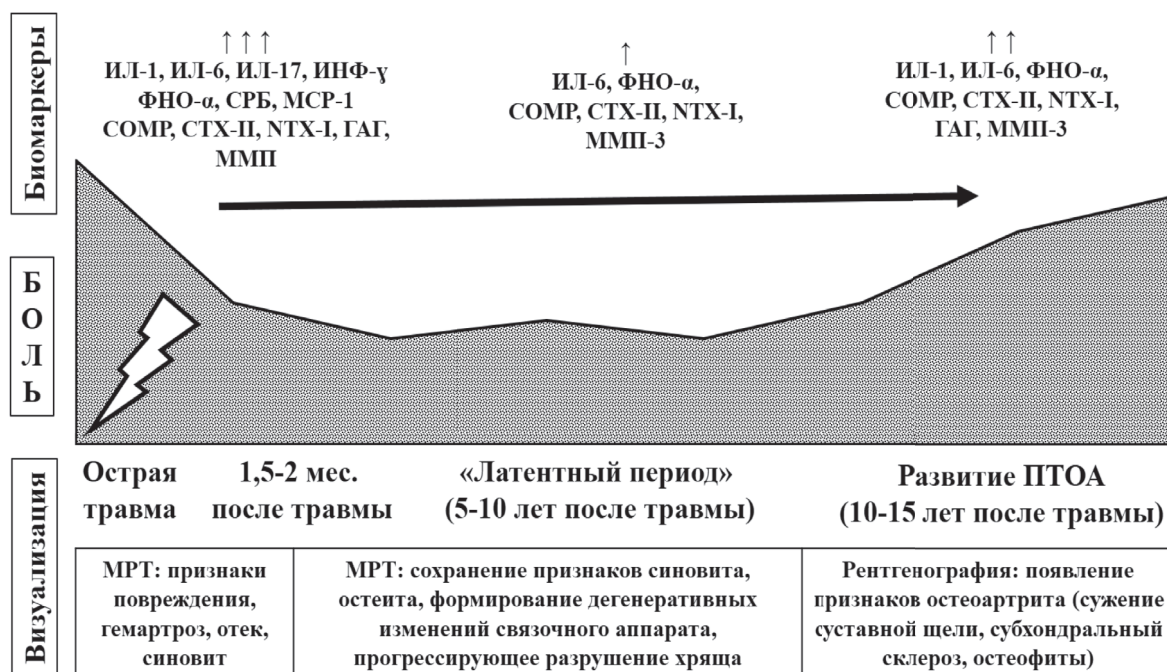


Рис. 2. Развитие посттравматического остеоартрита (клиника, биомаркеры, визуализация): ИЛ – интерлейкин, ИНФ – интерферон; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; СРБ – С-реактивный белок; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1; COMP – олигомерный матриксный протеин хряща (cartilage oligomeric matrix protein); CTX-II – телопептид коллагена II типа (C-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen); NTX-I – N-телопептид I типа (N-terminal telopeptide); ГАГ – гликозаминогликан; ММП – матриксной металлопротеиназы; ПТ ОА – посттравматический остеоартрит; МРТ – магнитно-резонансная томография

но все же остается относительно высоким (особенно в синовиальной жидкости) для ИЛ-6, ФНО-α, ММП-3, TIMP-1, компонентов комплемента. В плазме и моче отмечается повышение содержания COMP, ММП-3, CTX-II, NTX-I. Начальная стадия ПТ ОА (от 1 года до 30 лет) характеризуется повышением плазменной концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, NO, мочевой кислоты, ARGS (рис. 2).

Генетические маркеры хронической посттравматической боли и посттравматического остеоартрита

Большое внимание исследователей, изучающих проблему ПТ ОА, приковано к эпигенетическим механизмам ноцицепции – нарушениям регуляции экспрессии генов, определяющих синтез нейромедиаторов, клеточных рецепторов и трансмембранных ионных каналов. Существенное влияние на болевую афферентацию и модуляцию ноцицептивных сигналов могут оказывать метилирование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов (метилирование, ацетилирование, и фосфорилирование), воздействие универсальных регуляторов трансляции – микроРНК [44, 45].

Способствовать развитию хронической боли после травм могут мутации генов, отвечающих за синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и др.); протеинов, определяющих функционирование внутриклеточных сигнальных путей (STAT1-6, PI3K/АКТ/mTOR, NF-κB); глюкокортикоидных рецепторов (GRs, glucocorticoid receptors); рецепторов эстрогенов (ESR-1 и -2, estrogen receptor); рецептора гистамина (5-HT2A, 5-hydroxy-tryptamine); β2-адренорецептора (ADRB2, adrenoreceptor beta 2), μ-опиоидного рецептора (OPRM1, opioid receptor Mu 1); рецепторов пуринергиче-

ской системы (P2X4 и P2X7); транспортера серотонина (SLC6A), катехол-О-метилтрансферазы (COMT, catechol-O-methyl transferase), потенциал-зависимого калиевого канала S-типа (KCNS1) и др. [46, 47].

Так, экспериментальная работа Y. Liao и соавт. [48] показала возможность ускорения развития ПТ ОА при мутации генов, кодирующих образование ИЛ-6, STAT3 и ERK. По данным L. Zhao и соавт. [49], в развитии этого заболевания могут играть роль мутации генов фактора роста нервов, ИЛ-1β и ММП-13. Интересные данные получены A. Sarkar и соавт. [50], показавшими роль STAT3 (основного «передатчика» провоспалительного сигнала ИЛ-6) в регуляции метилирования ДНК, определяющего регуляцию экспрессии генов, ответственных за метаболизм хряща.

Важная роль придается генетическому разнообразию и регуляции экспрессии генов, ответственных за анаболические процессы в хрящевой ткани [51]. В частности, уменьшение синтеза эндогенных протеогликанов может способствовать снижению устойчивости хряща и субхондральной кости к механическому стрессу, ускоряя тем самым развитие структурных нарушений при ПТ ОА. Иллюстрацией этого является изучение роли гена PRG4, отвечающего за синтез лумбрицина – протеогликана, обеспечивающего вязко-эластические и гидрофильные свойства МКМ суставного хряща. G. Musumeci и соавт. [52] показали большое значение снижения экспрессии гена лумбрицина в развитии ПТ ОА. Аналогично, работа D. Seol и соавт. [53] демонстрирует снижение синтеза лумбрицина при подавлении экспрессии гена PRG4 на фоне экспериментального ПТ ОА. Исследование R.D. Chavez и соавт. [54] подтвердило, что поддержание нормальной экспрессии PRG4 способствует ускорению синтеза лумбрицина и замедлению прогрессирования ПТ ОА.

Принципиальное значение могут иметь мутации и эпигеномная регуляция генов, отвечающих за дифференцировку и активацию метаболизма хондроцитов. Так, S.E. Catheline и соавт. [55] было показано, что наблюдаемая при ПТ ОА гиперэкспрессия гена *Runx2* – важного фактора дифференцировки хондроцитов – может способствовать более быстрому прогрессированию заболевания. Аналогичные данные были получены J.T. Sieke и соавт. [56], которые обнаружили повышение экспрессии *Runx2* при экспериментальном повреждении ПКС. И напротив, делеция *Runx2* замедляет прогрессирование экспериментального ПТ ОА [57].

Заключение

ХПТБ – серьезное осложнение травм суставов, основное проявление прогрессирующего ПТ ОА. Через 10–15 лет после повреждения связочного аппарата, выявляемые при рентгенографии структурные изменения сустава, которые сопровождаются болью и нарушением функции, отмечаются у >30% пациентов. Патогенез ПТ ОА носит комплексный характер. Важнейшими факторами, определяющими развитие данной патологии, являются характер и тяжесть повреждения, хирургическое лечение, персистирующее воспаление, наличие генетических особенностей. Помочь в диагности-

ке ранних (дорентгенологических) стадий ПТ ОА может тщательная оценка клинических проявлений (боль, скованность, крепитация в суставе), данных МРТ, а также динамики концентрации в крови, синовиальной жидкости и моче маркеров воспаления и костно-хрящевой деструкции.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы «Создание прогностической модели хронической боли путем выявления генетических, биохимических и биофизических предикторов нарушения естественных репаративных процессов, развития воспаления и ноцицептивного ответа, и разработка методологии ее предупреждения на основе персонализированной фармакотерапии и применения клеточных терапевтических технологий» № 1021062512064-0 РК 122040400027-8.

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

- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Росстат. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник. М.;2021. [Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia. 2021: Statistical collection. Moscow;2021 (In Russ.)].
- Herzog MM, Kerr ZY, Marshall SW, Wikstrom EA. Epidemiology of ankle sprains and chronic ankle instability. *J Athl Train*. 2019;54(6):603–610. doi: 10.4085/1062-6050-447-17
- Ponkilainen V, Kuitunen I, Liukkonen R, Vaajala M, Reito A, Uimonen M. The incidence of musculoskeletal injuries: A systematic review and meta-analysis. *Bone Joint Res*. 2022;11(11):814–825. doi: 10.1302/2046-3758.1111.BJR-2022-0181.R1
- Adams BG, Houston MN, Cameron KL. The epidemiology of meniscus injury. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2021;29(3):24–33. doi: 10.1097/JSA.0000000000000329
- Sepúlveda F, Sánchez L, Amy E, Micheo W. Anterior cruciate ligament injury: Return to play, function and long-term considerations. *Curr Sports Med Rep*. 2017;16(3):172–178. doi: 10.1249/JSR.0000000000000356
- Rhon DI, Perez KG, Eskridge SL. Risk of post-traumatic knee osteoarthritis after knee injury in military service members. *Musculoskeletal Care*. 2019;17(1):113–119. doi: 10.1002/msc.1378
- Madaleno FO, Santos BA, Araújo VL, Oliveira VC, Resende RA. Prevalence of knee osteoarthritis in former athletes: A systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(6):437–451. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.03.012
- Зубавленко РА, Ульянов ВЮ, Белова СВ. Патогенетические особенности посттравматического остеоартроза коленных суставов: анализ диагностических и терапевтических стратегий (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):50–54. [Zubavlenko RA, Ulyanov VYu, Belova SV. Pathogenic peculiarities of post-traumatic knee osteoarthritis: Analysis of diagnostic and therapeutic strategies (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):50–54 (In Russ.)].
- Evers BJ, Van Den Bosch MHJ, Blom AB, van der Kraan PM, Koëter S, Thurlings RM. Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:973870. doi: 10.3389/fmed.2022.973870
- Khella CM, Horvath JM, Asgarian R, Rolauffs B, Hart ML. Anti-inflammatory therapeutic approaches to prevent or delay post-traumatic osteoarthritis (PTOA) of the knee joint with a focus on sustained delivery approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8005. doi: 10.3390/ijms22158005
- Mason D, Englund M, Watt FE. Prevention of posttraumatic osteoarthritis at the time of injury: Where are we now, and where are we going? *J Orthop Res*. 2021;39(6):1152–1163. doi: 10.1002/jor.24982
- Brophy RH, Zeltser D, Wright RW, Flanigan D. Anterior cruciate ligament reconstruction and concomitant articular cartilage injury: Incidence and treatment. *Arthroscopy*. 2010;26(1):112–20. doi: 10.1016/j.arthro.2009.09.002
- de Bakker CMJ, Knowles NK, Walker REA, Manske SL, Boyd SK. Independent changes in bone mineralized and marrow soft tissues following acute knee injury require dual-energy or high-resolution computed tomography for accurate assessment of bone mineral density and stiffness. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2022;127:105091. doi: 10.1016/j.jmbbm.2022.105091
- Barton KI, Heard BJ, Kroker A, Seveck JL, Raymond DA, Chung M, et al. Structural consequences of a partial anterior cruciate ligament injury on remaining joint integrity: Evidence for ligament and bone changes over time in an ovine model. *Am J Sports Med*. 2021;49(3):637–648. doi: 10.1177/0363546520985279
- Wang LJ, Zeng N, Yan ZP, Li JT, Ni GX. Post-traumatic osteoarthritis following ACL injury. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):57. doi: 10.1186/s13075-020-02156-5
- Bodkin SG, Werner BC, Slater LV, Hart JM. Post-traumatic osteoarthritis diagnosed within 5 years following ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(3):790–796. doi: 10.1007/s00167-019-05461-y
- Cinque ME, Dornan GJ, Chahla J, Moatshe G, LaPrade RF. High rates of osteoarthritis develop after anterior cruciate ligament surgery: An analysis of 4108 patients. *Am J Sports Med*. 2018;46(8):2011–2019. doi: 10.1177/0363546517730072
- Friel NA, Chu CR. The role of ACL injury in the development of posttraumatic knee osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2013;32(1):1–12. doi: 10.1016/j.csm.2012.08.017

20. MOON Group; Everhart JS, Jones MH, Yalcin S, Reinke EK, Huston LJ, et al. The clinical radiographic incidence of posttraumatic osteoarthritis 10 years after anterior cruciate ligament reconstruction: Data from the MOON nested cohort. *Am J Sports Med.* 2021;49(5):1251-1261. doi: 10.1177/0363546521995182
21. Atarere J, Agudile E, Orhurhu V, Agudile UM, Sorescu G, Suleiman ZA, et al. Racial and socioeconomic disparities in the utilization of TKA among patients with posttraumatic knee osteoarthritis: Estimates from the United States national inpatient sample, 2011–2018. *JB JS Open Access.* 2022;7(3):e22.00017. doi: 10.2106/JBJS.OA.22.00017
22. Liu Y, Zhao XD, Zou C. Lingering risk: A meta-analysis of outcomes following primary total knee arthroplasty for patients with post-traumatic arthritis. *Int J Surg.* 2020;77:163-172. doi: 10.1016/j.ijso.2020.03.053
23. Bala A, Penrose CT, Seyler TM, Mather RC 3rd, Wellman SS, Bolognesi MP. Outcomes after total knee arthroplasty for post-traumatic arthritis. *Knee.* 2015;22(6):630-639. doi: 10.1016/j.knee.2015.10.004
24. Stibolt RD Jr, Patel HA, Huntley SR, Lehtonen EJ, Shah AB, Naranje SM. Total hip arthroplasty for posttraumatic osteoarthritis following acetabular fracture: A systematic review of characteristics, outcomes, and complications. *Chin J Traumatol.* 2018;21(3):176-181. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.004
25. Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, Thorlund JB, Lundberg M, Truong LK, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus. *Br J Sports Med.* 2022;56(24):1406-1421. doi: 10.1136/bjsports-2022-105496
26. Castano Betancourt MC, Maia CR, Munhoz M, Morais CL, Machado EG. A review of risk factors for post-traumatic hip and knee osteoarthritis following musculoskeletal injuries other than anterior cruciate ligament rupture. *Orthop Rev (Pavia).* 2022;14(4):38747. doi: 10.52965/001c.38747
27. Jones MH, Spindler KP. Risk factors for radiographic joint space narrowing and patient reported outcomes of post-traumatic osteoarthritis after ACL reconstruction: Data from the MOON cohort. *J Orthop Res.* 2017;35(7):1366-1374. doi: 10.1002/jor.23557
28. Shimizu H, Shimoura K, Iijima H, Suzuki Y, Aoyama T. Functional manifestations of early knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(9):2625-2634. doi: 10.1007/s10067-022-06150-x
29. Sandhar S, Smith TO, Toor K, Howe F, Sofat N. Risk factors for pain and functional impairment in people with knee and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(8):e038720. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038720
30. Tahir M, Kumar S, Shaikh SA, Jamali AR, Faraz A. Frequency of osteoarthritis and functional outcome of operated tibial plateau fractures: A minimum of 5 years follow up. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(Suppl 5):S8-S12.
31. Punzi L, Galozzi P, Luisetto R, Favero M, Ramonda R, Oliviero F, et al. Post-traumatic arthritis: overview on pathogenic mechanisms and role of inflammation. *RMD Open.* 2016;2(2):e000279. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000279
32. Antosh IJ, Svoboda SJ, Peck KY, Garcia EJ, Cameron KL. Change in KOOS and WOMAC scores in a young athletic population with and without anterior cruciate ligament injury. *Am J Sports Med.* 2018;46(7):1606-1616. doi: 10.1177/0363546518768753
33. Whittaker JL, Woodhouse LJ, Nettel-Aguirre A, Emery CA. Outcomes associated with early post-traumatic osteoarthritis and other negative health consequences 3–10 years following knee joint injury in youth sport. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(7):1122-1129. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.021
34. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3145-3152. doi: 10.1002/art.20589
35. Cheng H, Hao B, Sun J, Yin M. C-terminal cross-linked telopeptides of type II collagen as biomarker for radiological knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Cartilage.* 2020;11(4):512-520. doi: 10.1177/1947603518798884
36. Bi X. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein with knee osteoarthritis diagnosis: A meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):262. doi: 10.1186/s13018-018-0959-y
37. Hao HQ, Zhang JF, He QQ, Wang Z. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(5):726-736. doi: 10.1016/j.joca.2018.10.009
38. Khella CM, Asgarian R, Horvath JM, Rolaufts B, Hart ML. An evidence-based systematic review of human knee post-traumatic osteoarthritis (PTOA): Timeline of clinical presentation and disease markers, comparison of knee joint PTOA models and early disease implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1996. doi: 10.3390/ijms22041996
39. Higuchi H, Shirakura K, Kimura M, Terauchi M, Shinozaki T, Watanabe H, et al. Changes in biochemical parameters after anterior cruciate ligament injury. *Int Orthop.* 2006;30(1):43-47. doi: 10.1007/s00264-005-0023-5
40. Elsaid KA, Fleming BC, Oksendahl HL, Machan JT, Fadale PD, Hulstyn MJ, et al. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1707-1715. doi: 10.1002/art.23495
41. Pengas I, Eldridge S, Assiotis A, McNicholas M, Mendes JE, Laver L. MMP-3 in the peripheral serum as a biomarker of knee osteoarthritis, 40 years after open total knee meniscectomy. *J Exp Orthop.* 2018;5(1):21. doi: 10.1186/s40634-018-0132-x
42. Struglics A, Larsson S, Kumahashi N, Frobell R, Lohmander LS. Changes in cytokines and aggrecan ARGS neopeptide in synovial fluid and serum and in C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen and N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen in urine over five years after anterior cruciate ligament rupture: An exploratory analysis in the knee anterior cruciate ligament, nonsurgical versus surgical treatment trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1816-1825. doi: 10.1002/art.39146
43. Zhu Z, Otahal P, Wang B, Jin X, Laslett LL, Wluka AE, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum inflammatory cytokines and knee bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(4):499-505. doi: 10.1016/j.joca.2016.10.024
44. Mauzeri D. Role of epigenetic mechanisms in chronic pain. *Cells.* 2022;11(16):2613. doi: 10.3390/cells11162613
45. Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A. Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med.* 2012;13(11):1474-1490. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01488.x
46. Глемба КЕ, Гусева ИА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Самаркина ЕЮ, Коновалова НВ, и др. Влияние полиморфизмов генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):578-583. [Glemba KE, Guseva IA, Karateev AE, Makarov MA, Samarkina EYu, Konovalova NV, et al. Polymorphisms of the *KCNS1*, *COMT* and *OPRM1* genes and development of postoperative pain in patients with osteoarthritis who underwent total knee or hip replacement. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):578-583 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-578-583
47. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience.* 2016;338:36-62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.041
48. Liao Y, Ren Y, Luo X, Mirando AJ, Long JT, Leinroth A, et al. Interleukin-6 signaling mediates cartilage degradation and pain in posttraumatic osteoarthritis in a sex-specific manner. *Sci Signal.* 2022;15(744):eabn7082. doi: 10.1126/scisignal.abn7082
49. Zhao L, Huang J, Fan Y, Li J, You T, He S, et al. Exploration of CRISPR/Cas9-based gene editing as therapy for osteoarthritis.

- Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):676-682. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214724
50. Sarkar A, Liu NQ, Magallanes J, Tassej J, Lee S, Shkhyan R, et al. STAT3 promotes a youthful epigenetic state in articular chondrocytes. *Aging Cell.* 2023;22(2):e13773. doi: 10.1111/ace1.13773
 51. Otterness IG, Swindell AC, Zimmerer RO, Poole AR, Ionescu M, Weiner E. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis: segregation of the markers into clusters and distinguishing osteoarthritis at baseline. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(3):180-185. doi: 10.1053/joca.1999.0288
 52. Musumeci G, Trovato FM, Loreto C, Leonardi R, Szychlinska MA, Castorina S, et al. Lubricin expression in human osteoarthritic knee meniscus and synovial fluid: A morphological, immunohistochemical and biochemical study. *Acta Histochem.* 2014;116(5):965-972. doi: 10.1016/j.acthis.2014.03.011
 53. Seol D, Choe HH, Zheng H, Brouillette MJ, Fredericks DC, Petersen EB, et al. Intra-articular adeno-associated virus-mediated proteoglycan 4 gene therapy for preventing posttraumatic osteoarthritis. *Hum Gene Ther.* 2022;33(9-10):529-540. doi: 10.1089/hum.2021.177
 54. Chavez RD, Sohn P, Serra R. Prg4 prevents osteoarthritis induced by dominant-negative interference of TGF- β signaling in mice. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210601. doi: 10.1371/journal.pone.0210601
 55. Catheline SE, Hoak D, Chang M, Ketz JP, Hilton MJ, Zusick MJ, et al. Chondrocyte-specific RUNX2 overexpression accelerates post-traumatic osteoarthritis progression in adult mice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(9):1676-1689. doi: 10.1002/jbmr.3737
 56. Sieker JT, Proffen BL, Waller KA, Chin KE, Karamchedu NP, Akkelman MR, et al. Transcriptional profiling of synovium in a porcine model of early post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2018;10.1002/jor.23876. doi: 10.1002/jor.23876
 57. Liao L, Zhang S, Gu J, Takarada T, Yoneda Y, Huang J, et al. Deletion of Runx2 in articular chondrocytes decelerates the progression of DMM-induced osteoarthritis in adult mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):2371. doi: 10.1038/s41598-017-02490-w

Черникова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

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

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>

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

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

Дудникова П.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8210>

Синдром Сусака: эффективность монотерапии ритуксимабом

Т.В. Бекетова

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»
107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

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

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek@rambler.ru
Contacts: Tatiana Beketova, tvbek@rambler.ru

Поступила 08.07.2022
Принята 26.04.2023

Синдром Сусака (СС), или ретикуло-кохлео-церебральная васкулопатия, является крайне редким тяжелым инвалидирующим заболеванием, в основе которого предполагают окклюзирующую микроангиопатию. Для СС характерна клиническая триада, включающая энцефалопатию, нейросенсорную тугоухость и окклюзию артерий сетчатки. Лечение СС недостаточно разработано; используют высокие дозы глюкокортикоидов, внутривенный человеческий иммуноглобулин циклофосфан и анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ). Представлено описание случая СС с типичными клиническими проявлениями и волнообразным, медленно прогрессирующим течением заболевания, при котором отмечена эффективность монотерапии РТМ. Обсуждается целесообразность использования монотерапии РТМ на ранних стадиях СС, в случаях медленно прогрессирующего течения заболевания, при наличии противопоказаний для применения глюкокортикоидов и цитостатиков.

Ключевые слова: синдром Сусака, ретино-кохлео-церебральная васкулопатия, васкулит центральной нервной системы, ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин

Для цитирования: Бекетова Т.В. Синдром Сусака: эффективность монотерапии ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):385–388.

SUSAC SYNDROME: THE EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB MONOTHERAPY

Tatiana V. Beketova

Susac syndrome (SS) or retino-cochleo-cerebral vasculopathy is an extremely rare, severe, and potentially disabling condition. Underlying occlusive microangiopathy in SS is clinically characterized by the triad of encephalopathy, sensorineural hearing loss and branch retinal arterial occlusion. SS therapy envisages simultaneous use of high doses of glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide and rituximab (RTX). This article presents a case of remitting-relapsing slow-progressive SS with typical clinical manifestations demonstrating successful treatment SS with RTX monotherapy; it also discuss the focus of RTX monotherapy should be targeted at SS cases with contraindications for glucocorticoids and cytostatics use, slow-progressive SS or at early stages.

Key words: Susac syndrome, retino-cochleo-cerebral vasculopathy, central nervous system vasculitis, rituximab
For citation: Beketova TV. Susac syndrome: The effectiveness of Rituximab monotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Rheumatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):385–388 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-385-388

Синдром Сусака (СС), или ретино-кохлео-церебральная васкулопатия, впервые описанная в 1979 г. J.O. Susak и соавт. [1]. Синонимами СС являются встречающиеся в литературе термины RED-M (retinopathy-encephalopathy-deafness-associated microangiopathy, микроангиопатия, ассоциированная с ретинопатией, энцефалопатией, глухотой) и SECRET (small infarcts of cochlear, retina and encephalitic tissue, микроинфаркты в слуховом нерве, сетчатке и ткани мозга). Случаи СС могут скрываться за диагнозом так называемой «серонегативной» системной красной волчанки.

СС – крайне редкое, тяжелое и потенциально инвалидирующее состояние, характеризующееся поражением сосудов мозга, внутреннего уха и сетчатки, в основе которого предполагают аутоиммунные нарушения, приводящие к окклюзирующей эндотелиопатии капилляров и прекапилляров [2, 3]. В связи с отсутствием признаков некроза СС рассматривают как микроангиопатию, а не васкулит. Поражение головного мозга при СС относят к гипоксически-ишемическому типу приобретенных миелинопатий. Эндотелиопатия приводит к сужению и окклюзии артериол,

последующим микроинфарктам с повреждением аксонов, нейронов и миелина в белом веществе головного мозга [3]. Морфологические изменения в головном мозге характеризуются очаговой микроангиопатией, глиозом и преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией. Лабораторная воспалительная активность СС не свойственна.

Для СС характерна клиническая триада с поражением головного мозга, сетчатки и слухового нерва, что отмечают в 85% случаев. Вместе с тем в дебюте болезни типичная триада признаков наблюдается менее чем у 20% пациентов; как правило, манифестная фаза характеризуется моноорганным поражением [4–6], что существенно затрудняет своевременную диагностику СС. Заболевание дебютирует обычно в 20–40 лет и встречается в 1,5–3 раза чаще у женщин, чем у мужчин [2, 6]. Вместе с тем имеются данные о том, что у мужчин заболевание протекает тяжелее и чаще наблюдается полная триада клинических признаков, чем у женщин [6].

Поражение сетчатки приводит к снижению зрения, но при вовлечении исключительно периферических отделов в некоторых случаях оно протекает асимптомно.

Энцефалопатия при СС может дебютировать сильными (порой мигренозными) головными болями или начинаться с нарушений концентрации внимания и памяти, появления депрессии, агрессивного поведения. Поражение слухового нерва сопровождается тугоухостью, звоном в ушах, нистагмом, головокружением, что в свою очередь может влиять на прогрессирование психических нарушений.

Наиболее часто СС протекает монофазно, но возможно и полифазное течение с чередой обострений и ремиссий в течение 1–2 лет [3, 4–6]. В некоторых случаях проявления СС могут исчезать самостоятельно через несколько лет. В зависимости от выраженности клинических проявлений энцефалопатии и изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выделяют четыре степени тяжести течения СС – от легкой до крайне тяжелой [7].

Лечение СС недостаточно разработано, используют сверхвысокие дозы глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков (циклофосфан) в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ) и анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ) [7]. Выбор схемы лечения прежде всего зависит от тяжести поражения центральной нервной системы (ЦНС).

В качестве иллюстрации приводим случай СС с типичными клиническими проявлениями и волнообразным, медленно прогрессирующим течением заболевания, при котором отмечена эффективность монотерапии РТМ.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 37 лет, в 2006 г. впервые отметила короткий эпизод нарушения зрения в виде «мерцания мушек», купировавшийся самостоятельно. По результатам офтальмоскопии выявлены отек глазного дна, муфтообразные перивазаты – васкулит сетчатки глаза. Подобные короткие приступы нарушения зрения отмечала несколько раз в течение 2006 г. В 2007 г. состоялась первая, а в 2011 г. – вторая беременность. С этого времени отмечено постепенное выпадение полей зрения слева. В 2013 и 2015 гг. – третьи и четвертые роды соответственно. В течение нескольких месяцев выявлено прогрессирование выпадения полей зрения. Данных, свидетельствующих о нарушении зрительной афферентации на периферическом и центральном уровнях, не выявлено. Постепенно присоединилось выпадение полей справа. При МРТ на T2-взвешенном изображении (ВИ) головного мозга отмечены множественные гиперинтенсивные очаги в мозолистом теле (рис. 1), напоминающие «снежные комки».

Позднее присоединилась периодическая головная боль и снижение слуха. По данным аудиометрии выявлено нарушение восприятия средних и низких частот справа (рис. 2). При повторной МРТ головного мозга отмечена отрицательная динамика с появлением единичных очагов в белом веществе головного мозга. Отсутствовали изменения в анализах мочи и лабораторная воспалительная активность, получены отрицательные результаты антител к аквапорину-4 IgG и IgM, антител к цитоплазме нейтрофилов, антиядерных антител, антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте, кардиолипинам и β2-гликопротеинам. В ликворе не обнаружено олигоклонального IgG, что в сочетании с отсутствием патологических изменений при исследовании зрительных и акустических вызванных потенциалов позволило отвергнуть



Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки (сагиттальный срез, T2-взвешенное изображение): множественные гиперинтенсивные очаги 2–4 мм в нижних отделах мозолистого тела

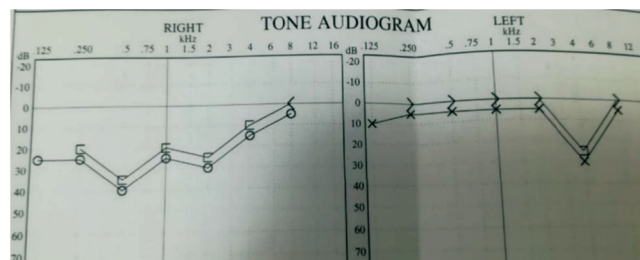


Рис. 2. Аудиограмма: справа снижение восприятия низких частот

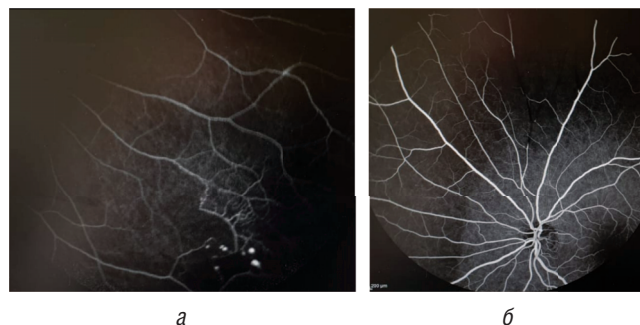


Рис. 3. Флюороресцентная ангиография: инфильтраты по ходу сосудов (а) и нарушение кровообращения в артериоле (б)

диагноз рассеянного склероза (РС). При флюоресцентной ангиографии глазного дна выявлена картина ангиита сетчатки OS – заполнение верхне-носовой артериолы, хориоидеи неравномерное, сосудистые изменения в нижне-височном квадранте (рис. 3). Правый глаз без значимой ангиографической патологии.

На основании наличия типичной клинической триады, включающей ишемическую ретинопатию, нейросенсорную тугоухость и поражение ЦНС в виде типичных округлых очаговых изменений в мозолистом теле и глубококом белом веществе головного мозга, диагностирован СС. Учитывая волнообразное, медленно прогрессирующее течение заболевания, в качестве лечебной стратегии выбрана монотерапия РТМ в суммарной дозе 1500 мг

с достижением полной деплеции CD19+ В-клеток (0%). В результате лечения достигнута клиническая ремиссия, для поддержания которой проведен повторный курс РТМ в дозе 500 мг. В дальнейшем клинические симптомы СС не рецидивировали.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении ключевое значение для подтверждения диагноза СС имели результаты МРТ головного мозга, флуоресцентной ангиографии сетчатки и аудиометрии, выявившие типичные изменения. Картина, выявляемая при МРТ головного мозга у больных СС, во многом напоминает изменения при РС, наблюдаются множественные очаги, расположенные перивентрикулярно, в глубоком белом веществе головного мозга и мозолистом теле. Однако в отличие от РС, при СС поражается центральная часть мозолистого тела и формируются типичные очаговые изменения, которые при T2-ВИ МРТ напоминают «жемчужное ожерелье» или «снежные комки» (snow ball), как в представленном клиническом наблюдении, что считают патогномичным для СС [3, 6, 8, 9]. В поздней стадии СС может присоединяться атрофия мозолистого тела. Кроме того, при СС могут выявляться очаги в базальных ганглиях, в 30% случаев на T1-ВИ МРТ выявляют интенсивное накопление контраста в оболочках [3, 8]. Описано вовлечение спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника [10]. В цереброспинальной жидкости обнаруживают незначительный лимфоцитарный плеоцитоз и умеренное повышение содержания белка [2].

При флуоресцентной ангиографии выявляют множественную окклюзию ветвей артерии сетчатки и участки гиперфлуоресценции стенок артериол, что также является патогномичным признаком СС [11]. Поскольку при СС макулярная область сетчатки остается интактной, может сохраняться нормальная острота зрения. Оптическая когерентная томография сетчатки полезна при динамическом мониторинге больных СС с ретинопатией и для дифференциальной диагностики с РС, при котором типичным является диффузное истончение слоя нервных волокон, в то время как при СС оно носит пятнистый характер [12].

Повреждение слухового нерва приводит к тугоухости, что порой может быть мало выражено и выявляться лишь при аудиометрии в виде характерного снижения восприятия низких частот, как в представленном случае.

Рандомизированные клинические исследования при СС отсутствуют, что в первую очередь связано с крайней редкостью заболевания. В основе терапии СС лежит применение сверхвысоких доз ГК (внутривенно 1 г/сут., внутрь 1 мг/кг/сут.) в сочетании с ВВИГ, циклофосфаном (ЦФ) или микофенолата мофетиллом (ММФ) и РТМ [7, 13, 14]. В отличие от РС, при котором эффективны β -интерфероны и натализумаб, у пациентов с СС эти препараты могут вызывать отрицательную динамику клинических симптомов [15, 16], что подчеркивает важность дифференциальной диагностики между двумя этими состояниями. Продолжительность активной терапии варьирует в зависимости от тяжести течения СС и составляет от нескольких месяцев до нескольких лет.

В 2018 г. группой американских исследователей опубликованы пилотные рекомендации по лечению СС, основанные на накопленном клиническом опыте лечения относительно крупной когорты пациентов [7]. Они пред-

ложили модифицировать схему лечения прежде всего в зависимости от тяжести поражения ЦНС, при этом РТМ предусмотрен во всех схемах. В тяжелых случаях рекомендованы повторные курсы РТМ в сочетании со сверхвысокими дозами ВВИГ, ГК внутривенно, и ЦФ или ММФ (иногда с такролимусом). При легком поражении ЦНС предложено сокращать схему лечения, ограничиваясь ГК, ММФ и редуцированным курсом ВВИГ, при этом РТМ не является обязательным. Применение агрессивных иммуносупрессивных схем лечения, несомненно, требует взвешенной оценки соотношения их потенциальной эффективности и риска осложнений терапии. Поскольку течение СС нередко осложняется тяжелым поражением сетчатки, внутреннего уха и ЦНС (с возможным развитием психических расстройств), больные СС могут потребовать быстрого назначения агрессивных схем лечения [7, 14]. Представленное наблюдение, напротив, характеризовалось относительно доброкачественным, волнообразным, медленно прогрессирующим течением заболевания, в связи с чем в качестве терапевтической стратегии была выбрана монотерапия РТМ.

Следует обратить внимание на то, что патогенез СС имеет схожие черты с ливедоидной васкулопатией (ЛВ) [17]; ключевым патологическим субстратом в обоих случаях является пролиферация эндотелиальных клеток с развитием окклюзирующей эндотелиопатии. В контексте ЛВ интересно отметить, что при СС было описано поражение кожи, включая сетчатое ливедо и микропапулезные высыпания, которые быстро отвечали на лечение ВВИГ, ГК и РТМ [18, 19]. Важными являются опубликованные данные об успешной анти-В-клеточной терапии РТМ в случаях ЛВ [7, 18–20], включая собственный опыт [21]. Анти-В-клеточная терапия, вызывающая истощение В-клеток в циркуляции и органах-мишенях, демонстрирует эффективность при широком спектре иммуновоспалительных ревматических заболеваний [22]. Эффекты РТМ определяются различными механизмами, включая подавление синтеза патогенных аутоантител, модуляцию функции В-клеток (презентация антигена, синтез цитокинов и костимуляция), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Имеются основания предполагать защитный эффект истощения В-клеток в отношении окклюзионной эндотелиопатии микроциркуляторного русла. Однако природа и механизмы этих плейотропных эффектов остаются неясными.

Представленный опыт является дополнительным аргументом в пользу возможностей монотерапии РТМ у пациентов с СС, особенно при медленно прогрессирующем течении или на ранних стадиях заболевания. Ограничение использования агрессивной иммунодепрессии важно для снижения риска побочных реакций, которые по своей тяжести могут конкурировать с проявлениями СС.

Заключение

В ближайшем будущем можно предполагать расширение показаний для РТМ и других биологических препаратов, направленных на истощение В-клеток или снижение их функции. Накопленный опыт применения РТМ свидетельствует о его потенциальной эффективности при СС. Использование монотерапии РТМ целесообразно на ранних стадиях СС, в случаях медленно прогрессирующего течения заболевания, при наличии противопоказаний для применения ГК и цитостатиков.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получил гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology*. 1979;29(3):313-316. doi: 10.1212/wnl.29.3.313
- Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: An international multicenter study. *J Neuroinflammation*. 2014;11:46. doi: 10.1186/1742-2094-11-46
- Nazari F, Azimi A, Abdi S. What is Susac syndrome? A brief review of articles. *Iran J Neurol*. 2014;13(4):209-214.
- Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Dunning T, et al. Characteristics of Susac syndrome: A review of all reported cases. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(6):307-316. doi: 10.1038/nrneurol.2013.82
- van der Kooij SM, van Buchem MA, Overbeek OM, Dijkman G, Huizinga TWJ. Susac syndrome: A report of four cases and a review of the literature. *Neth J Med*. 2015;73:10-16.
- Vishnevskia-Dai V, Chapman J, Sheinfeld R, Sharon T, Huna-Baron R, Manor RS, et al. Susac syndrome: Clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(43):e5223. doi: 10.1097/MD.0000000000005223
- Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome – An update. *Int J Stroke*. 2018;15(5):484-494. doi: 10.1177/1747493017751737
- Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P, Dörr J, Niendorf T, Paul F, et al. Ultrahigh field MRI in clinical neuroimmunology: A potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. *EPMA J*. 2015;6(1):16. doi: 10.1186/s13167-015-0038-y
- Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, Böckenfeld Y, Schwindt W, et al.; European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1287-1295. doi: 10.1136/jnnp-2016-314295
- Hua le H, Donlon SL, Okuda DT. A case of Susac syndrome with cervical spinal cord involvement on MRI. *J Neurol Sci*. 2014;15;337(1-2):228-231. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.040
- Egan RA, Hills WL, Susac JO. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac syndrome. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):97-100. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.043
- Bernard JT, Romero R, Agrawal K, Jager R, Rezaia K. Optical coherence tomography in Susac's syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(1):110-116. doi: 10.1016/j.msard.2013.05.005
- Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, et al. Susac syndrome: Clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol*. 2012;19(6):800-811. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03627.x
- Monferrer-Adsua C, Remolí-Sargues L, Hernández-Bel L, Gracia-García A, Hernández-Garfella ML, Cervera-Taulet E. Rituximab in the treatment of Susac's syndrome: Report of a case. *Eur J Ophthalmol*. 2020;7:1120672120924545. doi: 10.1177/1120672120924545
- Zhovtis Ryerson L, Kister I, Snuderl M, Magro C, Bielekova B. Incomplete Susac syndrome exacerbated after natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(5):151. doi: 10.1212/NXI.000000000000151
- Algahtani H, Shirah B, Amin M, Altarazi E, Almarzouki H. Susac syndrome misdiagnosed as multiple sclerosis with exacerbation by interferon beta therapy. *Neuroradiol J*. 2017;31(2):207-212. doi: 10.1177/1971400917712265
- Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(5):478-488. doi: 10.4103/0378-6323.183635
- Gertner E, Rosenbloom MH. Susac syndrome with prominent dermatological findings and a prompt response to intravenous immunoglobulin, steroids, and rituximab: A case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):137. doi: 10.1186/s13256-016-0917-4
- Zeni P, Finger E, Scheinberg MA. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid vasculopathy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1055-1056. doi: 10.1136/ard.2007.083931
- Bennett DD, Ohanian M, Cable CT. Rituximab in severe skin diseases: target, disease, and dose. *Clin Pharmacol*. 2010;2:135-141. doi: 10.2147/CPAA.S10929
- Бекетова ТВ, Соловьев СК, Раденска-Лоповок СТ, Насонов ЕЛ. Ливедоидная васкулопатия. Опыт применения Ритуксимаба. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):78-81. [Beketova TV, Solovyev SK, Radenska-Lopovok SG, Nasonov EL. Livedoid vasculopathy: Experience in using rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):78-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-65
- 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 immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40

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

Susac syndrome: The effectiveness of Rituximab monotherapy

Tatiana V. Beketova

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
V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway, 34A
Moscow Polytechnic
University
107023, Russian
Federation, Moscow,
Bolshaya
Semyonovskaya str., 38

Contacts:

Tatiana Beketova,
tvbek@rambler.ru

Поступила 08.07.2022

Принята 26.04.2023

Susac syndrome (SS) or retino-cochleo-cerebral vasculopathy is an extremely rare, severe, and potentially disabling condition. Underlying occlusive microangiopathy in SS is clinically characterized by the triad of encephalopathy, sensorineural hearing loss and branch retinal arterial occlusion. SS therapy envisages simultaneous use of high doses of glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, cytostatics and Rituximab (RTX). This article presents a case of remitting-relapsing slow-progressive SS with typical clinical manifestations demonstrating successful treatment SS with RTX monotherapy; it also discuss the focus of RTX monotherapy should be targeted at SS cases with contraindications for glucocorticoids and cytostatics use, slow-progressive SS or at early stages.

Key words: Susac syndrome, retino-cochleo-cerebral vasculopathy, central nervous system vasculitis, rituximab

For citation: Beketova TV. Susac syndrome: The effectiveness of Rituximab monotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):385–388.

СИНДРОМ СУСАКА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

Т.В. Бекетова

Синдром Сусака (СС), или ретикуло-кохлео-церебральная васкулопатия, является крайне редким тяжелым инвалидизирующим заболеванием, в основе которого предполагают окклюзирующую микроангиопатию. Для СС характерна клиническая триада, включающая энцефалопатию, нейросенсорную тугоухость и окклюзию артерий сетчатки. Лечение СС недостаточно разработано; используют высокие дозы глюкокортикоидов, внутривенный человеческий иммуноглобулин циклофосфан и анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ). Представлено описание случая СС с типичными клиническими проявлениями и волнообразным, медленно прогрессирующим течением заболевания, при котором отмечена эффективность монотерапии РТМ. Обсуждается целесообразность использования монотерапии РТМ на ранних стадиях СС, в случаях медленно прогрессирующего течения заболевания, при наличии противопоказаний для применения глюкокортикоидов и цитостатиков.

Ключевые слова: синдром Сусака, ретино-кохлео-церебральная васкулопатия, васкулит центральной нервной системы, ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин

Для цитирования: Бекетова ТВ. Синдром Сусака: эффективность монотерапии ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):385–388.

doi: 10.47360/1995-4484-2023-385-388

Retino-cochleo-cerebral vasculopathy (or Susac syndrome, SS) was first reported in the medical literature in 1979 by Dr. John Susac and co-authors [1]. It has also been referred to as “retinopathy, encephalopathy, deafness associated microangiopathy” (RED-M) or “small infarctions of cochlear, retinal and encephalic tissue” (SICRET). It could be under-diagnosed cases of so-called “seronegative” systemic lupus erythematosus.

SS is an extremely rare, severe, and potentially disabling condition, characterized by microangiopathy of autoimmune origin leading to occlusive endotheliopathy in the capillaries and precapillaries of the brain, inner ear and the retina [2, 3]. SS should be viewed as microangiopathy, not vasculitis due to absence of any signs of necrosis. Endotheliopathy leads to narrowing and occlusion of arterioles, followed by microinfarctions causing damage to axons, neurons and myelin of the brain white matter [3]. Morphological changes in the brain are characterized by focal microangiopathy, gliosis and inflammatory response with predominant recruitment of lymphocytes. Laboratory indicators of concurrent inflammation are not typical for SS.

The clinical picture of the SS is characterized by a triad of signs associated with damage

to the brain, retina and auditory nerve commonly found in 85% of cases. However, at the onset this typical for SS clinical triad is present in less than 20% of patients, and most often only one out of three components will be found during the manifest phase of the disease [4–6], significantly complicating timely diagnosis of SS. The age at disease onset varies between 20 and 40 years, and SS is 1.5–3 times more common in women than in men [2, 6]. However, according to accumulated evidence, SS course is more severe and manifesting all features of clinical triad more often in men than in women [6].

Retinal damage leads to visual loss, although rare cases can be asymptomatic when only peripheral retina is involved. SS-associated encephalopathy can manifest with severe (sometimes migraine-like) headaches, or impaired concentration, memory weakening, depression or aggressive behavior. Auditory nerve involvement is associated with hearing loss, tinnitus, nystagmus, dizziness, which in turn can accelerate progression of mental disorders.

SS usually runs a monophasic course although some individuals can experience a polyphasic remitting-relapsing course with fluctuating level of symptoms for 1–2 years [3, 4–6]. In some

cases, SS symptoms eventually subside within a few years without any treatment. Four degrees of SS severity, from mild to extremely severe describe varying severity of clinical manifestations of encephalopathy and brain lesions detected with magnetic resonance imaging (MRI) [7].

Aggressive therapy with immunosuppressants (ultra-high doses of glucocorticoids (GCs) and cytostatics) in combination with intravenous immunoglobulins (IVIg) and biological drugs, primarily rituximab (RTX) [7] are the mainstay of SS therapy, with intensity of treatment regimens depending on SS severity measured by severity of central nervous system (CNS) involvement.

The following clinical case illustrates a remitting-relapsing, slow-progressive SS with typical clinical manifestations, responding to RTX monotherapy.

Case report

Patient is a 37-year old female. She experienced her first episode of eye floaters in 2006, which resolved spontaneously. Fundoscopic examination revealed edema of the fundus, and perivascular cuffing leading to diagnosis of retinal vasculitis. Such short-term visual impairment attacks recurred several times during 2006. There were no exacerbations of visual symptoms after the first pregnancy in 2007, but after the second in 2011 the patient noticed gradual shrinking of visual fields in the left eye. In 2013 and 2015 the patient gave births to her third and fourth child. Further progression of visual field loss was documented within a few months after the last birth. Although, no signs of disrupted visual sensory input either on the peripheral or central levels were found. Visual field defects also appeared on the right eye. Brain MRI revealed multiple focal lesions in the callosal body (Fig. 1) resembling a “snow-ball” on T2-weighted images (WI).

Recurrent headaches and hearing loss followed shortly afterwards. Audiogram revealed abnormal perception of medium and low frequencies in the right ear (Fig. 2). Second brain MRI showed new emerging focal lesions in the white matter. Meanwhile lab test failed to reveal whatever signs of inflammation in the blood or any abnormalities in the urine. A panel of immunological tests including antibodies to aquaporin-4 IgG and IgM, antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti-nuclear antibodies, anti-deoxyribonucleic acid, cardiolipins and β 2-glycoproteins antibodies also showed only negative results. Absence of oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid or whatever abnormalities in visual and auditory evoked potentials allowed to rule out the diagnosis of multiple sclerosis. Fluorescent angiography of the ocular fundus revealed the pattern of retinal angiitis, including uneven filling of the left upper-nasal arteriole and of the choroid (Fig. 3), some vascular changes in the inferior temporal quadrant; no significant angiographic abnormalities were found in the right eye.

Therefore, the clinical diagnosis of SS in this patient was substantiated by presence of typical clinical triad, including ischemic retinopathy, sensorineural hearing loss and specific CNS lesions in deep white matter and callosal body. RTX monotherapy (1500 mg total dose) aimed at achieving complete CD19+ B cell depletion (0%) was chosen as therapeutic strategy based on undulating and slowly progressive nature of the illness and favorable tolerability of the drug. As result of the treatment, clinical remission was achieved. The maintenance therapy was repeated treatment with RTX at a dose of 500 mg. Subsequently, clinical sings of SS did not recur.



Fig. 1. Brain MRI before treatment (sagittal section, T2-WI): multiple hyperintense 2–4 mm focal lesions in the lower callosal body

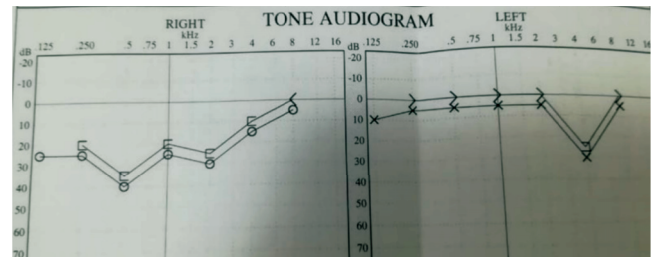


Fig. 2. Audiogram: reduced perception of low frequencies in the right ear

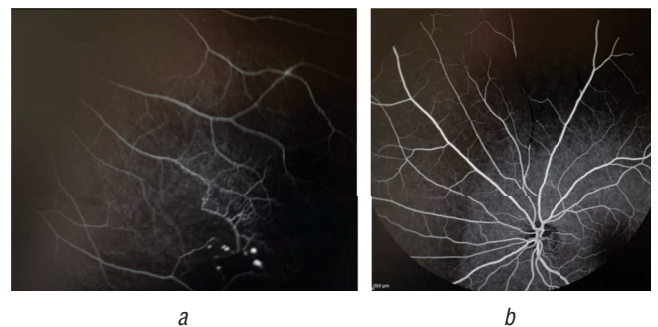


Fig. 3. Fluorescent angiography: visible infiltrates along the vessels (a) and compromised blood flow in the arteriole (b)

Discussion

The results of brain MRI, retinal fluorescent angiography and audiometry revealing typical changes in the presented clinical case were of key importance for the confirmation of SS diagnosis. The brain MRI pattern in SS look very similar to MRI findings in MS patients, including multiple focal lesions in periventricular and deep white matter as well as in callosal body. In SS focal lesions are typically located in the central part of callosal body, visualized in T2-WI MRI as “pearl necklace” or “snow-ball”, as demonstrated in presented clinical case, and are considered pathognomonic for SS [3, 6, 8, 9]. Callosal body atrophy can eventually be seen in patients at late SS stage. In some SS cases focal lesions are found in basal ganglia, and intensive contrast matter accumulation in brain membranes is documented in 30% of T1-WI MRIs [3, 8].

Moreover, SS involvement of cervical spinal cord has also been described [10]. Cerebrospinal fluid abnormalities commonly include slight lymphocytic pleocytosis and moderate increase of protein concentration [2].

Fluorescent angiography displays multiple branch retinal artery occlusions and arteriolar wall hyperfluorescence, which is also a pathognomonic sign of SS [11]. Since retinal macular region remains intact in SS, patients can still have normal visual acuity. Optical coherence tomography of the retina is useful for dynamic monitoring of SS-associated retinopathy and for differential diagnosis with multiple sclerosis, as diffuse thinning of the nerve fiber layer is typical for the latter, while SS retinopathy is spotty [12].

Damage to the auditory nerve leads to hearing loss, subtle in most cases, but identifiable by audiometry as typical decrease in perception of low frequencies, as in the presented case.

SS as extremely rare disease has not been studied in randomized clinical trials. SS therapy includes ultra-high doses of GCs (1 g a day intravenously (IV), and 1 mg/kg a day orally), in combination with cyclophosphane (CP) or mycophenolate mofetil (MMF) and RTX [7, 13, 14]. In contrast to multiple sclerosis, positively responding to β -interferons and natalizumab, these agents can cause worsening of clinical symptoms in SS patients [15, 16], which emphasizes the importance of differential diagnosis between the two conditions. Treatment duration varies from several months to several years depending on SS severity.

Pilot recommendations for SS therapy based on accumulated clinical experience with a relatively large cohort of patients were published in 2018 by a group of American researchers [7]. They proposed to modify treatment regimen based on the severity of CNS damage, although RTX is envisaged in all regimens. Repeated courses of RTX in combination with ultra-high doses of IVIGs and IVGCs, CP or MMF (and sometimes with tacrolimus) are recommended in severe cases. In mild CNS involvement treatment choices are less aggressive and limited to GCs, MMF and reduced course of IVIGs while RTX therapy is optional, not necessary. A balanced assessment of associated potential benefit/risk ratio is strongly recommended prior to initiation of aggressive immunosuppressive regimens. Because SS course is often complicated by severe damage to the retina, inner ear and central nervous system (with potential development of mental disorders), patients with SS must be treated promptly and aggressively [7, 14]. The case presented in this paper demonstrated a relatively benign,

fluctuating, slow course of the disease, and therefore RTX monotherapy was chosen as a therapeutic strategy.

SS has significant similarities with livedoid vasculopathy (LV) [17], since microvasculature occlusive endotheliopathy becomes the key pathological substrate in both conditions. In the context of LV, it is interesting that skin lesions in SS have been described, including livedo reticularis and a micropapular eruption which responded promptly to treatment with IVIGs, GCs, and RTX [18, 19]. Of importance is the published evidence of successful RTX-based anti-B cell therapy in several LV cases [7, 18–20], including own authors' experience [21]. Anti-B cell therapy that causes B cell depletion in blood and target organs is effective in a wide range of immuno-inflammatory rheumatic diseases [22]. Its efficiency is determined by various mechanisms, suppression of pathogenic autoantibody synthesis, and modulation of the function of B cells (antigen presentation, cytokine synthesis, and costimulation), T lymphocytes and dendritic cells. There is reason to suggest a protective effect of B cell depletion in relation to microvasculature occlusive endotheliopathy. However, the nature and mechanisms of these pleiotropic effects remain unclear.

These publications provide additional support for choosing RTX monotherapy in SS patients, especially in non-severe cases or at early SS stages. Limited use of aggressive immunosuppressants and GCs regimens is important to reduce the risk of adverse reactions, sometimes competing in their severity with SS symptoms.

Conclusion

It can be speculated that the indications for RTX and other biologics that target B cells treatment will expand in the near future. Current data on RTX highlights its relevance to SS. The focus of RTX monotherapy should be targeted at SS cases with contraindications for GCs and cytostatics use, slow-progressive SS or at early stages.

The study was not funded by sponsorship. The researchers are solely responsible for submitting the final manuscript for publication.

Declaration of financial and other relationships

The author participated in the conception and design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author. The author did not receive a fee for the research.

REFERENCES

1. Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology*. 1979;29(3):313–316.
2. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: An international multicenter study. *J Neuroinflammation*. 2014;11:46. doi: 10.1186/1742-2094-11-46
3. Nazari F, Azimi A, Abdi S. What is Susac syndrome? A brief review of articles. *Iran J Neurol*. 2014;13(4):209–214.
4. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Dunning T, et al. Characteristics of Susac syndrome: A review of all reported cases. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(6):307–316. doi: 10.1038/nrneurol.2013.82
5. van der Kooij SM, van Buchem MA, Overbeek OM, Dijkman G, Huizinga TWJ. Susac syndrome: A report of four cases and a review of the literature. *Neth J Med*. 2015;73:10–16.
6. Vishnevskia-Dai V, Chapman J, Sheinfeld R, Sharon T, Huna-Baron R, Manor RS, et al. Susac syndrome: Clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(43):e5223. doi: 10.1097/MD.00000000000005223
7. Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome – An update. *Int J Stroke*. 2018;15(5):484–494. doi: 10.1177/1747493017751737
8. Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P, Dörr J, Niendorf T, Paul F, et al. Ultrahigh field MRI in clinical neuroimmunology: A potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. *EPMA J*. 2015;6(1):16. doi: 10.1186/s13167-015-0038-y
9. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, Böckenfeld Y, Schwindt W, et al.; European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1287–1295. doi: 10.1136/jnnp-2016-314295
10. Hua le H, Donlon SL, Okuda DT. A case of Susac syndrome with cervical spinal cord involvement on MRI. *J Neurol Sci*. 2014;15;337(1–2):228–231. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.040

11. Egan RA, Hills WL, Susac JO. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac syndrome. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):97-100. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.043
12. Bernard JT, Romero R, Agrawal K, Jager R, Rezania K. Optical coherence tomography in Susac's syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(1):110-116. doi: 10.1016/j.msard.2013.05.005
13. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, et al. Susac syndrome: Clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol.* 2012;19(6):800-811. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03627.x
14. Monferrer-Adsuara C, Remolif-Sargues L, Hernández-Bel L, García-García A, Hernández-Garfella ML, Cervera-Taulet E. Rituximab in the treatment of Susac's syndrome: Report of a case. *Eur J Ophthalmol.* 2020;7:1120672120924545. doi: 10.1177/1120672120924545
15. Zhovtis Ryerson L, Kister I, Snuderl M, Magro C, Bielekova B. Incomplete Susac syndrome exacerbated after natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(5):151. doi: 10.1212/NXI.0000000000000151
16. Algahtani H, Shirah B, Amin M, Altarazi E, Almarzouki H. Susac syndrome misdiagnosed as multiple sclerosis with exacerbation by interferon beta therapy. *Neuroradiol J.* 2017;31(2):207-212. doi: 10.1177/1971400917712265
17. Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5):478-488. doi: 10.4103/0378-6323.183635
18. Gertner E, Rosenbloom MH. Susac syndrome with prominent dermatological findings and a prompt response to intravenous immunoglobulin, steroids, and rituximab: A case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):137. doi: 10.1186/s13256-016-0917-4
19. Zeni P, Finger E, Scheinberg MA. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid vasculopathy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1055-1056. doi: 10.1136/ard.2007.083931
20. Bennett DD, Ohanian M, Cable CT. Rituximab in severe skin diseases: target, disease, and dose. *Clin Pharmacol.* 2010;2:135-141. doi: 10.2147/CPAA.S10929
21. Beketova TV, Solovyev SK, Radenska-Lopovok SG, Nasonov EL. Livedoid vasculopathy: Experience in using rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):78-81 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2011-65
22. Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40

Beketova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Резолюция совета экспертов «Современные стратегии терапии системной красной волчанки»

6 апреля 2023 г. в рамках VI Профессорского Форума, организованного Ассоциацией ревматологов России, состоялся совет экспертов с участием ведущих специалистов в области ревматологии, посвященный современным проблемам системной красной волчанки (СКВ). В дискуссии приняли участие академик РАН Е.Л. Насонов, чл.-корр. РАН А.М. Лила, профессор С.К. Соловьев, д.м.н. Т.В. Попкова, д.м.н. А.С. Авдеева, д.м.н. Т.М. Решетняк, д.м.н. Е.А. Асеева. В ходе дискуссии были обсуждены вопросы диагностики СКВ, поиска путей для улучшения результатов терапии СКВ в реальной клинической практике, внедрения стратегии «лечение до достижения цели» в ведении пациентов с СКВ, возможности применения инновационной таргетной терапии СКВ.

СКВ — системное иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся развитием аутоиммунных нарушений, проявляющихся гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА) [1]. Медико-социальное значение СКВ определяется поражением преимущественно женщин (до 90% пациентов) трудоспособного возраста, ранней инвалидностью, снижением качества и продолжительности жизни. В соответствии с концепцией «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [2], в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных программ терапии, направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза [3–6]. В то же время для контроля активности заболевания часто необходим длительный прием глюкокортикоидов (ГК) и других иммуносупрессивных препаратов, что приводит к накоплению необратимых (асcual) повреждений внутренних органов, ассоциирующихся с преждевременной летальностью [7]. Прогресс фундаментальных исследований, способствующих лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии СКВ [4–6].

Особое внимание привлечено к нарушениям регуляции интерферона (ИФН) типа I (ИФН- α и ИФН- β) [8–10], синтез которого имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и гиперактивацией иммунной системы под влиянием различных потенциально патогенных стимулов. Среди более 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более половины связаны с регуляцией синтеза и сигнализации ИФН типа I. Ведущий механизм активации синтеза ИФН типа I при СКВ связан с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и NETозу (neutrophil extracellular traps) клеток, приводящий к образованию «интерфероногенных» иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, НК-связывающие белки и антиядерные антитела.

Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных

антител (мАТ), блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [11]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ) (ранее известный как MEDI-546), представляющий собой человеческие IgG1к мАТ, связывающиеся с клеточными рецепторами для ИФН α — IFNAR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) с высокой афинностью и специфичностью [12].

При изучении молекулярных механизмов действия АФМ было показано, что блокада IFNAR1-опосредованной сигнализации ассоциируется с широким спектром молекулярных и клеточных эффектов: подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов; фосфорилирование STAT 1 (signal transducer and activator of transcription); синтез ИФН типа I и провоспалительных цитокинов; гиперэкспрессия молекул ко-стимуляции на мембране плазматических дендритных клеток (пДК); дифференцировка пДК и В-клеток [10].

Программа клинических исследований АФМ при СКВ изучалась в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) фазы I, фазы II MUSE [13, 14] и фазы III TULIP-1 (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway) [15], TULIP-2 [16] и у пациентов с волчаночным нефритом (ВН) — в исследовании TULIP-LN [17]. Основные результаты, касающиеся эффективности и безопасности АФМ при СКВ, суммированы в серии обзоров [18–20] и метаанализах РПКИ [21, 22].

Во всех РПКИ продемонстрированы достоверный эффект по индексу BICLA (через 52 нед.) по сравнению с плацебо, положительная динамика индекса SRI (4), стероид-сберегающий эффект, улучшение кожных и суставных проявлений, снижение частоты обострений. Данные метаанализа РПКИ MUSE и TULIP свидетельствуют о более высокой эффективности АФМ по сравнению с плацебо в отношении следующих параметров: эффект по BICALA (отношение шансов (ОШ) — 0,44; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,34–0,59; $p < 0,00001$); $\geq 50\%$ -е снижение счета CLASI (ОШ=0,36; 95% ДИ: 0,21–0,60; $p=0,0001$); ответ по SRI (4) (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,30–0,90; $p=0,02$). Лечение АФМ хорошо переносится и редко вызывает НЛР, общая частота которых составляет 85–89%, в то время как в группе контроля — 77,88% [22]. Наиболее частыми НЛР являются инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, инфузионные реакции. В подавляющем большинстве случаев инфузионные реакции были минимальными или умеренными; сообщается только об одном случае анафилаксии у пациента, получавшего лечение АФМ в дозе 150 мг (TULIP-1). НЛР, ведущие к прерыванию лечения, развиваются очень редко. На фоне лечения АФМ отмечено увеличение частоты герпетической инфекции (5–7%) по сравнению с контролем (1–2%). Связь между эффективностью АФМ при СКВ и гиперэкспрессией ИФН типа I является убедительным подтверждением концепции о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания [23].

В 2021 г. на территории Российской Федерации стартовала программа раннего доступа к препарату АФМ,

реализованная в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации «Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию». В рамках данной программы 48 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ из восьми регионов страны получили терапию АФМ в связи с рефрактерным течением СКВ и отсутствием эффекта на другие методы терапии. Регистрация препарата на территории РФ состоялась в феврале 2023 г. Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат анифролумаб может быть показан для терапии взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ, у которых заболевание недостаточно контролируется стандартными методами лечения.

Данные РПКИ АФМ свидетельствуют о том, что в арсенал фармакотерапии СКВ вошел новый эффективный препарат, применение которого является примером быстрого и эффективного внедрения достижений

фундаментальных исследований в клиническую практику.

В рамках дискуссии экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- Внедрение АФМ позволит оптимизировать терапевтические возможности ведения пациентов с СКВ, создает предпосылки для персонализированной терапии этого заболевания.
- Данные об эффективности и безопасности терапии АФМ свидетельствуют о том, что его применение позволит улучшить исходы СКВ, в том числе в связи с возможностью снизить дозу или отменить ГК. Эксперты рекомендуют применение АНФ для лечения пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при недостаточном контроле заболевания стандартными методами терапии и включения препарата в «Федеральные рекомендации по лечению СКВ» и рекомендации Ассоциации ревматологов России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
2. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
4. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
5. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
6. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
7. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizue-ta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J Clin Med*. 2020;9(9): 2709. doi: 10.3390/jcm9092709
8. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
9. Bruera S, Chavula T, Madan R, Agarwal SK. Targeting type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Front Pharmacol*. 2023;13:1046687. doi: 10.3389/fphar.2022.1046687
10. Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):575-590. doi: 10.1038/s41584-022-00826-z
11. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R Mabs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
12. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261
13. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al.; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962
14. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):816-825. doi: 10.1002/art.41598
15. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian K, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
16. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Rich- ez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
17. Jayne D, Rovin BH, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, et al. POS0690. Randomized, controlled, phase 2 trial of type I IFN inhibitor anifrolumab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:592.
18. Tanaka Y, Tummala R. Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: An overview from clinical trials. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):1-12. doi: 10.1080/14397595.2020.1812201
19. Kirou KA, Dall Era M, Aranow C, Anders HJ. Belimumab or anifrolumab for systemic lupus erythematosus? A risk-benefit assessment. *Front Immunol*. 2022;13:980079. doi: 10.3389/fimmu.2022.980079
20. Loncharich MF, Anderson CW. Interferon inhibition for lupus with anifrolumab: Critical appraisal of the evidence leading

- to FDA approval. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(6):486-491. doi: 10.1002/acr2.11414
21. Bruce IN, Golam S, Steenkamp J, Wang P, Worthington E, Desta B, et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res.* 2022;11(10):765-777. doi: 10.2217/ce-2022-0040
 22. Liu Z, Cheng R, Liu Y. Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis and systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:996662. doi: 10.3389/fimmu.2022.996662
 23. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1662-1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431

Искусство
в каждом
движении



Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

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

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

Международное непатентованное название (МНН): олокизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания к применению:** терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID 19) средне-тяжелого и тяжелого течения. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были повышение активности печеночных трансаминаз и ферментов, повышенные показатели функциональных проб печени; инфекции (латентный туберкулез; фарингит; конъюнктивит); лейкопения, нейтропения; тромбоцитопения, гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; гиперлипидемия, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, билирубина; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, дерматит); 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 (Шой С., Борн Т., Майер С., Кэррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапеки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130. Моноклональные антитела 2014 май-июнь; 6(3):774-82)

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

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

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506 Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@pharm.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@pharm.ru. Производитель: Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

