

2023 61 (5)

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



“  
**ДОКТОР МЕНЯ  
НЕ УЗНАЕТ!**  
”

## ВЫ МОЖЕТЕ УДИВИТЬСЯ, КОГДА УВИДИТЕ ПАЦИЕНТА СНОВА!

**88% ПАЦИЕНТОВ** С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ  
УДЕРЖИВАЮТ **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ В ТЕЧЕНИЕ 2 ЛЕТ<sup>1</sup>**  
БЛАГОДАРИЯ ТОМУ, ЧТО ТРЕМФРЕЯ:

- ОБЕСПЕЧИВАЕТ СТАБИЛЬНОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ СУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ<sup>5</sup>
- ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ, СОПОСТАВИМЫМ С ПЛАЦЕБО<sup>2-4</sup>
- СПОСОБСТВУЕТ ПОЛНОМУ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ\*

\* 53% пациентов, получающих гуселькумаб, достигли и удерживали PASI 100 в течение 5 лет терапии по данным исследования VOYAGE-1<sup>1,2</sup> PASI (Psoriasis Area Severity Index) - Индекс распространенности и тяжести псориаза.

1. McInnes IB, et al. Arthritis Rheumatol 2021;74(3):475-485. 2. Blauvelt A. et al. J Am Acad Dermatol 2022 Apr;86(4):827-834. 3. Blauvelt A. et al. J Am Acad Dermatol 2017;76:405-417. 4. Langley RG. et al. Br J Dermatol 2018;178:114-123. 5. McInnes IB. et al. Arthritis Rheumatol 2021;74(3):475-485.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой препарата и полной инструкцией по медицинскому применению.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:  
ООО «ДЖОНСОН & ДЖОНСОН», РОССИЯ, 121614, Г. МОСКВА, УЛ. КРЫЛАТСКАЯ, Д. 17, КОРП. 2.  
ТЕЛ. (495) 755-83-57, ФАКС: (495) 755-83-58. СР-413906 ОТ ОКТЯБРЬ 2023



Инструкция  
по медицинскому  
применению и общая  
характеристика  
лекарственного  
препарата Тремфрея



# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2023;  
61(5)

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

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

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

## Научный редактор

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

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Executive secretary

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

## Science Editor

**Yu.A. Olyunin** — DM, Moscow, Russia

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

## Иностранные члены редколлегии:

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

## EDITORIAL BOARD:

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

## Foreign members of the Editorial Board:

M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria  
N. Damjanov — 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(5):507–632**  
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Предпечатная подготовка:  
ООО «МедиАр ПРЕСС»  
Тел.: (915) 248-54-35  
Отпечатано в типографии  
«Печатный комбинат»  
Тираж — 3000 экз.  
Подписано в печать 30.10.2023  
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

- Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. . . . . 513  
*Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева, Т.М. Решетняк, А.П. Алексанкин, Ю.П. Рубцов*

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Новые классификационные критерии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов ACR/EULAR 2022 . . . . . 531  
*Т.В. Бекетова*

## ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Частота и течение COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями  
(по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). . . . . 537  
*А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов*

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Ритуксимаб в лечении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии. Возможности и ограничения . . . . . 545  
*Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, Е.А. Трошина, Г.В. Лукина*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 (олокизумаба) у больных ревматоидным артритом  
в реальной клинической практике: влияние на воспалительную активность и исходы заболевания . . . . . 554  
*Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, Н.Е. Абайтова, Е.А. Леонтьева, Н.В. Яльцева,  
А.С. Шутлов, Е.Л. Насонов*
- Распространенность факторов риска развития ишемической болезни сердца у больных подагрой . . . . . 562  
*Е.И. Маркелова, М.С. Елисеев, Е.В. Ильиных, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов*
- Синдром хрупкости при ревматоидном артрите: частота, фенотипические признаки и ассоциированные факторы . . . . 569  
*С.Е. Мясоедова, Е.И. Амири, И.В. Уткин*
- Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы  
неблагоприятного прогноза артериита Такаясу у кыргызских пациентов. . . . . 576  
*Г.М. Койлубаева, А.М. Болотбекова, М.Т. Бейшенкулов, О.Н. Егорова, Г.М. Тарасова, А.М. Лиля,  
Г. Суйунбай кызы, А.Т. Туратбекова, А.А. Окунова, М.А. Чукубаев, З.Э. Турдукулов, Д.А. Усупбаева*
- Предикторы отсутствия ремиссии и низкой активности заболевания у больных псориатическим артритом  
через год после начала лечения в реальной клинической практике . . . . . 584  
*Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, Е.Е. Губарь, Ю.Л. Корсакова, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов*
- Течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 17 . . . . . 590  
*А.А. Годзенко, Е.М. Агафонова, А.Е. Димитрева, И.Ю. Разумова, М.М. Урумова*
- Различия в течении коксита у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом. . . . . 596  
*Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, А.В. Смирнов*
- Трабекулярный костный индекс, минеральная плотность кости и риск переломов у женщин  
с ревматоидным артритом (пилотное исследование) . . . . . 602  
*М.В. Козырева, О.В. Добровольская, Н.В. Демин, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова*

## ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Дифференциальная диагностика ювенильного идиопатического артрита и множественной эпифизарной дисплазии:  
опыт мультидисциплинарного взаимодействия. . . . . 608  
*Д.В. Осипова, Т.В. Маркова, В.М. Кенис, Е.В. Мельченко, Т.С. Нагорнова, И.П. Никишина,  
Е.Ю. Захарова, Е.Л. Дадали, С.И. Куцев*



## РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

|                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом: данные ретроспективного исследования ..... | 618 |
| <i>А.О. Дубинин, А.Э. Храмов, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, Е.И. Бялик</i>                                                                                                            |     |

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

|                                                                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Некротизирующий саркоидный гранулематоз — поздняя стадия саркоидоза или самостоятельное заболевание? Трудный для диагностики клинический случай ..... | 624 |
| <i>Е.А. Галушко, Е.В. Пожидаев, С.Г. Раденска-Лоповок, А.В. Гордеев, М.В. Шалыгина, А.В. Алексеева, М.А. Седельникова</i>                             |     |
| Юбилей профессора Л.П. Ананьевой .....                                                                                                                | 631 |

# C O N T E N T S

## LEADING ARTICLE

- The role of netosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. . . . . 513**  
*Evgeny L. Nasonov, Anastasia S. Avdeeva, Tatiana M. Reshetnyak, Andrey P. Aleksankin, Yuri P. Rubtsov*

## INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- New ACR/EULAR 2022 classification criteria for ANCA-associated vasculitis . . . . . 531**  
*Tatiana V. Beketova*

## PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Frequency and course of COVID-19 in patients with rheumatic diseases  
(according to the data of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology) . . . . . 537**  
*Aleksandr N. Kulikov, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov*

## REVIEWS AND LECTURES

- Rituximab in the treatment of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Opportunities and limitations . . . . . 545**  
*Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin, Ekaterina A. Troshina, Galina V. Lukina*

## ORIGINAL RESEARCH

- Experience with the interleukin 6 inhibitor (Olokizumab) in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice:  
Influence on inflammatory activity and disease outcomes . . . . . 554**  
*Natalya A. Lapkina, Andrey A. Baranov, Natalya E. Abaytova, Elena A. Leontyeva, Natalya V. Yaltseva,  
Artem S. Shutov, Evgeny L. Nasonov*
- The prevalence and factors associated with coronary heart disease in patients with gout . . . . . 562**  
*Evgenia I. Markelova, Maxim S. Eliseev, Ekaterina V. Ilinykh, Dmitry E. Karateev,  
Svetlana I. Gluhova, Evgeny L. Nasonov*
- Frailty in rheumatoid arthritis: prevalence, fenotype signs and associated factors . . . . . 569**  
*Svetlana E. Myasoedova, Ekaterina I. Amiri, Igor V. Utkin*
- Clinical manifestations of damage to the cardiovascular system and predictors of poor prognosis  
of Takayasu arteritis in Kyrgyz patients . . . . . 576**  
*Gulazik M. Koilubaeva, Aitynay M. Bolotbekova, Medet T. Beishenkulov, Olga N. Egorova,  
Galina M. Tarasova, Aleksander M. Lila, Guljazida Suiunbay kzy, Akmaral T. Turatbekova,  
Asel A. Okunova, Marat A. Chukubae, Zamirbek E. Turdukulov, Dinara A. Usupbaeva*
- Prognostic factors associated with non-remission and low disease activity status after one year  
of psoriatic arthritis patients treatment in real practice . . . . . 584**  
*Elena Yu. Loginova, Tatiana V. Korotaeva, Elena E. Gubar, Yulia L. Korsakova, Svetlana I. Gluhova, Evgeny L. Nasonov*
- Course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis during the interleukin 17 inhibitors therapy . . . . . 590**  
*Alla A. Godzenko, Ekaterina M. Agafonova, Anastasia E. Dimitreva, Irina Yu. Razumova,  
Margarita M. Urumova*
- Differences in the course of coxitis in men and women with early axial spondyloarthritis . . . . . 596**  
*Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes, Tatiana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Alexander V. Smirnov*
- Trabecular bone score, bone mineral density and fracture risk in women with rheumatoid arthritis (pilot study) . . . . . 602**  
*Maria V. Kozyreva, Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova*

## PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis and multiple epiphyseal dysplasia:  
Experience of multidisciplinary interaction . . . . . 608**  
*Darya V. Osipova, Tatiana V. Markova, Vladimir M. Kenis, Evgenii V. Melchenko, Tatyana S. Nagornova,  
Irina P. Nikishina, Ekaterina Yu. Zakharova, Elena L. Dadali, Sergey I. Kutsev*

## RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

|                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Analysis of the functional state of the hip joints before total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis:<br>Data from a retrospective study ..... | 618 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Alexsey O. Dubinin, Alexander E. Khramov, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Evgeny I. Byalik*

## CLINICAL OBSERVATION

|                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Necrotic sarcoid granulomatosis — a late stage of nodular sarcoidosis or an independent disease?<br>Analysis of a clinical case ..... | 624 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Elena A. Galushko, Egor V. Pozhidaev, Stefka G. Radenska-Lopovok, Andrey V. Gordeev, Maria V. Shaligina,  
Anna V. Alekseeva, Maria A. Sedelnikova*

|                                              |     |
|----------------------------------------------|-----|
| Anniversary of professor L.P. Ananieva ..... | 631 |
|----------------------------------------------|-----|

# Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, А.С. Авдеева<sup>1</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1</sup>, А.П. Алексанкин<sup>1</sup>, Ю.П. Рубцов<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 23

Неконтролируемая активация нейтрофилов рассматривается как важный механизм тромбовоспаления и фиброза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), злокачественных новообразованиях, атеросклерозе, COVID-19 и многих других острых и хронических воспалительных болезнях человека. Особое внимание привлечено к способности нейтрофилов формировать «сетевые» (web-like) структуры, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки», или NETs (neutrophil extracellular traps). Процесс, связанный с образованием NETs и ослаблением их деградации, получил название нетоз (NETosis). В статье суммированы данные о роли нетоза в патогенезе ИВРЗ, обсуждаются перспективы фармакотерапии, направленной на предотвращение формирования и разрушения NETs.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, нейтрофилы, нетоз

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513–530.

## THE ROLE OF NETOSIS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1</sup>, Andrey P. Aleksankin<sup>1</sup>, Yuri P. Rubtsov<sup>3,4</sup>

Uncontrolled activation of neutrophils is considered an important mechanism of thromboinflammation and fibrosis in immunemediated rheumatic diseases (IMRD), malignant neoplasms, atherosclerosis, COVID-19 and many other acute and chronic inflammatory diseases of humans. Particular attention has been drawn to the ability of neutrophils to form “network” (web-like) structures, called “neutrophil extracellular traps” NETs. The process associated with the formation of NETs and the weakening of their degradation is called “NETosis”. The publication summarizes data on the role of NETosis in the pathogenesis of IMRD and discusses the prospects for pharmacotherapy aimed at preventing the formation and destruction of NETs.

**Key words:** immunoinflammatory rheumatic diseases, neutrophils, netosis

**For citation:** Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513–530 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530

### 1. Введение

В спектре механизмов воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса — аутоиммунитет и аутовоспаление [1, 2]. Аутоиммунитет ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител, а аутовоспаление — с генетически детерминированной (или индуцированной) активацией врожденного иммунитета. При ИВРЗ (как и при других формах воспалительной патологии человека) аутоиммунитет и аутовоспаление рассматриваются как взаимопотенцирующие патологические процессы, что отражает тесную взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [3]. ИВРЗ, к которым относятся ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/

дерматомиозит (ПМ/ДМ)), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), являются классическими прототипами воспалительных заболеваний человека [4].

В последние годы в развитии органной патологии, связанной с тромбовоспалением, при ИВРЗ [5–7], сердечно-сосудистых заболеваниях (атеросклероз, сердечная недостаточность) [8], сепсисе, COVID-19 (coronavirus disease 2019) [9] и многих других острых и хронических воспалительных заболеваниях, а также при прогрессировании и метастазировании злокачественных новообразований [10, 11] обсуждается роль нейтрофилов. Детальный анализ молекулярно-биологических и функциональных характеристик нейтрофилов в норме и при воспалительных заболеваниях человека представлен в серии обзоров [5, 6, 12–15], и обсуждение этих материалов не входит в задачи публикации. Напомним, что нейтрофилы представляют собой многочисленную

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

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>3</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences



117997, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10  
 4National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhin 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 23

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)  
 Contacts: Evgeny Nasonov, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

Поступила 05.09.2023  
 Принята 18.09.2023

(50% лейкоцитов) популяцию клеток миелоидного происхождения, для которых характерны выраженная гетерогенность и пластичность [16, 17]. В норме они формируют «первую» линию защиты организма против инфекций (бактерии, грибы, вирусы) путем фагоцитоза, дегрануляции, генерации ROS (reactive oxygen species), синтеза цитокинов и хемокинов. Среди механизмов, определяющих как «физиологическую», так и «патологическую» функции нейтрофилов, особое внимание привлечено к способности нейтрофилов формировать «сетевые» (web-like) структуры, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» или NETs (neutrophil extracellular traps) [18, 19]. Феномен NETs открыт менее 10 лет назад [20], рассматривается как важный механизм, обеспечивающий элиминацию инфекционных патогенов [21–24]. В состав NET входят волокна, ДНК, компоненты хроматина и бактерицидных белков нейтрофильных гранул и цитоплазмы (табл. 1). По данным протеомного анализа, в составе NETs выявляются более 300 белков, в том числе подвергнутых посттрансляционной модификации, но ДНК и гистоны являются основным компонентом всех типов NETs [25].

При воспалительных заболеваниях неконтролируемая активация нейтрофилов и формирование NETs ассоциируются с дисрегуляцией врожденного и приобретенного иммунного ответов, индуцирующих развитие «стерильного» воспаления, характерного для ИВРЗ [12, 15]. Нейтрофилы (и NETs) участвуют в презентации антигенов Т-клеткам; коммуникации между естественными киллерными (ЕК), дендритными клетками (ДК), моноцитами, макрофагами, «провоспалительными» Th17 (T-helper), Т-регуляторными (Treg) и В-клетками; синтезе интерферона (ИФН) типа I и «иммуномодулирующих» молекул – CEACAM8 (CEA cell adhesion molecule 8), интерлейкина (ИЛ) 10, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [26–28]. Наряду с активацией иммунной системы, нейтрофилы участвуют в разрешении (resolution) воспаления, модулируя функцию ДК, которые индуцируют синтез Th2-цитокинов, ингибирующих Th1- и Th17-типы иммунного ответа.

**Таблица 1. Основные компоненты NETs**

| Локализация | Компоненты                                  |
|-------------|---------------------------------------------|
| Ядро        | ДНК, гистон                                 |
| Гранулы     |                                             |
| • первичные | МПО, кателсин G, нейтрофильная эластаза     |
| • вторичные | лактоферрин, пентраксин 3                   |
| • третичные | желатиназа, пептидогликан-связывающий белок |
| Цитоплазма  | Кальпротектин, каталаза                     |

**Примечание:** МПО – миелопероксидаза

**Таблица 2. Стимулы, индуцирующие образование NETs [4, 5, 8]**

| Патогенные триггеры | Эндогенные триггеры                      | Воспалительные триггеры                                                          |
|---------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Бактерии            | • TLR4<br>• Fc $\gamma$ RIIIb            | • Антитела<br>• Иммунные комплексы                                               |
| Вирусы              | • Цитокины (ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ ) | • Липофосфолипиды                                                                |
| Грибы               | • Кристаллы мочевой кислоты              | • M1-белок                                                                       |
| Простейшие          | • Кристаллы пирофосфата кальция          | • Липополисахарид<br>• Перекись водорода<br>• ФМА<br>• Кальциевый ионофор A23187 |

**Примечание:** TLR4 – toll-like receptor 4; ИЛ – интерлейкин; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ФМА – форбол миристилат ацетат

Процесс формирования NETs, отличный от других форм программируемой гибели клеток (апоптоз и некроз), получил название нетоз (NETosis). Охарактеризованы две основные формы нетоза: классический («суицидальный»), который приводит к гибели клетки, и «витальный», при котором клетки сохраняют ряд эффекторных функций. Полагают, что термин «нетоз» более подходит для определения его «суицидальной» формы, особенно характерной для ИВРЗ («аутоиммунный» нетоз), в то время как в отсутствие гибели нейтрофилов предпочтительней использовать термин «формирование NETs» [20]. В индукции нетоза участвуют нейтрофильные рецепторы, относящиеся к PRR (pattern recognition receptors), связывающиеся с широким спектром экзогенных и эндогенных лигандов (табл. 2), NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) оксидаза, регулирующая образование ROS (reactive oxygen species); ПАД4 (пептидил-аргинин дезаминаза 4), катализирующая цитруллинирование гистонов хроматина; сигнальные пути, опосредуемые протеинкиназой C и Raf/MERK/ERK (extracellular signal-regulated kinase), влияющие на композицию NETs.

## 2. Роль NETs при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Патогенетические механизмы, определяющие роль нетоза в развитии ИВРЗ [6, 7, 28–32], суммированы в таблице 3.

Как видно из таблицы, миелопероксидаза (МПО) и протеиназа 3 (ПРЗ) являются аутоантигенами при СВ [30], нуклеиновые кислоты (НК) – при СКВ [59], цитруллинированные гистоны и другие белки содержат неопитопы, индуцирующие синтез антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) при РА [60]. Нарушение баланса между увеличением образования и ослаблением

**Таблица 3.** Патогенетическое значение нетоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

| Заболевания                          | Потенциальные индукторы нетоза          | Предполагаемые механизмы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Системная красная волчанка           | Аутоантитела (АНА) ± ИФН-α [33–35]      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Источник аутоантигенов [37–39]</li> <li>• Активация пДК: синтез ИФН-α [34, 40–42]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                      | Иммунные комплексы                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация макрофагов [43, 44]: усиление инфлюкса кальция [44], синтез ИЛ-6 и ФНО-α [44], ИЛ-1 и ИЛ-8 [43]</li> <li>• Активация В-клеток [45]</li> <li>• Активация комплемента [38]</li> <li>• Ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации [46]</li> <li>• Активация ЭК [47]</li> </ul>                                                                                                                                                  |
|                                      | Нуклеосома [36]                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Антифосфолипидный синдром            | Аутоантитела (аФЛ) [48]                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация нейтрофилов [48]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Системный васкулит, связанный с АНЦА | Аутоантитела (анти-ПР3 и анти-МПО) [49] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Индукция респираторного взрыва [50]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ревматоидный артрит                  | Аутоантитела (анти-ПТМБ) [51, 52]       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Источник аутоантигенов [53–57]</li> <li>• Активация макрофагов [53]: синтез ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α [53]</li> <li>• Активация нейтрофилов [53]: синтез ИЛ-6 и ФНО-α [53]</li> <li>• Активация миелоидных ДК [57]: синтез ИЛ-6 и ФНО-α [57], экспрессия HLA-DR и CD86 [57]</li> <li>• Активация ФЛ-подобных синовиоцитов и презентации антигенов [46, 51, 55, 58]: синтез ИЛ-6 и ИЛ-8, хемокинов [51], экспрессия ГКГ класса II [47]</li> </ul> |
|                                      | Цитокины [51]                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Примечание:** АНА – антинуклеарные антитела; ИФН – интерферон; пДК – плазматикоидные дендритные клетки; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ЭК – эндотелиальные клетки; аФЛ – антитела к фосфолипидам; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ПР3 – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; ПТМБ – посттрансляционная модификация белков; ДК – дендритные клетки; ФЛ – фибробласты; ГКГ – главный комплекс гистосовместимости

**Таблица 4.** NET-ассоциированные «аутоантигенные» молекулы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

| NET-молекулы               | Локализация в нейтрофилах         | Роль аутоантител при ИВРЗ                                                                       |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Альфа-актин 1/4            | Цитоскелет                        | СКВ: коррелируют с ВН и активностью СКВ [61–65]                                                 |
| Альфа-энолаза              | Гликолитический фермент           | СКВ: элюированы из биоптата при ВН, ассоциируются с активностью [66–68]                         |
| Аннексин А1                | Цитозол                           | СКВ: элюированы из биоптата при ВН, ассоциируются с активностью [66, 68, 69]                    |
| C1q                        | –                                 | СКВ: ассоциируются с активностью [38, 67, 70–74]                                                |
| Каталаза                   | Пероксисома                       | СКВ [75]                                                                                        |
| Цитруллинированный гистон  | Цитоплазматические гранулы и ядро | СКВ: редко [76]<br>РА [77]                                                                      |
| дсДНК                      | Ядро                              | СКВ: диагностический маркер, корреляция с активностью [76]                                      |
| Гистоны (H2A, H2B, H3, H4) | Ядро                              | СКВ: нефрит [78]                                                                                |
| HMGB1                      | Ядро                              | СКВ: корреляция с активностью, уровнем анти-дсДНК и концентрацией HMGB1 в сыворотке [76, 79–81] |
| α-дефенсины                | Азурофиновые гранулы              | СКВ [34, 82]                                                                                    |
| LL37 (кацелидин)           | Ядро                              | СКВ [34, 45, 83, 84]                                                                            |
| мДНК                       | Митохондрии                       | СКВ [40, 76]                                                                                    |
| Пропердин                  | Вторичные гранулы                 | СКВ [85, 86]                                                                                    |
| Катепсин G                 | Азурофильные гранулы              | АНЦА-СВ [87–89]<br>СКВ [90]                                                                     |
| Нейтрофильная эластаза     | Азурофильные гранулы              | АНЦА-СВ [87, 88]<br>СКВ [91]                                                                    |
| Лактоферрин                | Вторичные гранулы                 | АНЦА-СВ [88, 89, 92]<br>СКВ [93]                                                                |
| LAMP-2                     | Гранулы лизосомальной мембраны    | АНЦА-СВ [94–96]                                                                                 |
| Лизоцим С                  | Вторичные гранулы                 | АНЦА-СВ [87, 88]                                                                                |
| МПО                        | Азурофильные гранулы              | АНЦА-СВ [87, 94, 97]                                                                            |
| ПР3                        | Азурофильные гранулы              | АНЦА-СВ [94]                                                                                    |

**Примечание:** ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; РА – ревматоидный артрит; дсДНК – двуспиральная ДНК; HMGB1 – high-mobility group protein 1; мДНК – митохондриальная ДНК; АНЦА-СВ системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; LAMP2 – lysosome-associated membrane protein 2; МПО – миелопероксидаза; ПР3 – протеиназа 3

деградации NETs приводит к избыточной генерации «аутоантигенных» белков, индуцирующих аутоиммунное повреждение тканей (табл. 4).

### 2.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — мультифакториальное полигенное аутоиммунное ревматическое заболевание, рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека и характеризуется гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА), участвующих в аутоиммунном повреждении тканей, и развитием коморбидной патологии, в первую очередь атеросклеротического поражения сосудов [98]. Центральный механизм иммунопатогенеза СКВ — нарушение иммунологической толерантности к ядерным аутоантигенам, связанной с патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета (поляризация иммунного ответа по Th17-типу, дефекты Трег-лимфоцитов, гиперактивация аутореактивных В-клеток и плазматических клеток) [99, 100]. Особое значение придается нарушению регуляции синтеза ИФН типа I (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ) [101, 102]. Хотя до недавнего времени СКВ рассматривалась как заболевание, связанное в первую очередь с нарушениями регуляции приобретенного иммунитета, в настоящее время получены данные, свидетельствующие о фундаментальной роли нейтрофилов в иммунопатогенезе заболевания [103]. Об этом свидетельствуют следующие факты. Развитие волчаночного нефрита, ассоциируется с нарастанием экспрессии нейтрофил-специфических генов [104], нарушениями клиренса, апоптоза и окислительного метаболизма нейтрофилов. В кровяном русле у пациентов с СКВ наблюдается увеличение содержания так называемых «гранулоцитов низкой плотности» (ГНП) [105, 106], которые рассматриваются как характерный «биомаркер» аутоиммунных, аутовоспалительных, инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований [107, 108]. При этом нарастание уровня ГНП при СКВ ассоциируется с активностью заболевания [109] и развитием определенного спектра клинических проявлений, в том числе васкулопатии [110], коронарного атеросклероза, поражения кожи и почек [106, 109]. ГНП у пациентов с СКВ приобретают способность к избыточному образованию NETs, содержащих аутоантигены и иммуностимулирующие молекулы [34, 45]. При изучении эпигеномного профиля ГНП при СКВ выявлено деметилирование и увеличение транскрипции ИФН-связанных генов [106, 111]. Установлено также, что ГНП у пациентов с СКВ обладают способностью стимулировать Т-клетки, участвующие в регуляции приобретенного иммунного ответа [112]. Изучается роль ГНП в развитии сосудистого повреждения при СКВ. Было показано, что ГНП индуцируют каскад реакций, связанных с запрограммированной гибелью ЭК, в котором участвует матриксная металлопротеиназа (ММП) 9 [46, 113]. Уровень ГНП коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза, образованием бляшек и сосудистым воспалением [110]. При СКВ модифицированные липопротеины, индуцируя NETs, запускают «проатерогенные» механизмы атеросклероза [46, 110, 113, 114]. Сыворотка пациентов с СКВ, содержащая аутоантитела и ИК, обладает способностью индуцировать NETs за счет активации Fc $\gamma$ -рецепторов нейтрофилов [40, 115, 116]. Нейтрофилы (в первую очередь ГНП), выделенные из крови пациентов с СКВ, обладают способностью

к более выраженному формированию NETs, чем нейтрофилы здоровых доноров [34, 40, 113]. Наряду с избыточным образованием NETs, для СКВ характерно нарушение деградации этих структур, связанное с ослаблением активности эндогенных нуклеаз (DNASE1 и DNASEL3). Причины этих дефектов ассоциируются как с генетическими факторами, так и с синтезом аутоантител, блокирующих активность фермента или стабилизирующих NETs [37, 117]. Примечательно, что развитие гипоккомплементамического уртикарного васкулита и СКВ у детей ассоциируется с мутацией гена *DNASE1L3* (loss-of-function) [118, 119]. У мышей с делецией генов *DNASE1* и/или *DNASE1L3* развивается волчаночно-подобное заболевание, сопровождающееся нарушением клиренса нейтрофилов [117, 120]. К другим факторам, ведущим к нарушению клиренса NETs, относятся окисление НК и активация C1q компонента комплемента [38, 40, 121–123]. По данным клинических и экспериментальных исследований, окисление НК (геномных и митохондриальных) в процессе формирования NETs, с одной стороны, ослабляет способность нуклеаз разрушать НК, а с другой — индуцирует синтез ИФН типа I, связанного с активацией сигнального пути cGAS-STING (GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes) [40, 124, 125]. При СКВ накопление NETs в тканях, их взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR, Toll-like receptors) и другими внутриклеточными «сенсорами» индуцирует активацию В-клеток и плазматических дендритных клеток (пДК), в реализации которой участвуют молекулы, присутствующие в NETs, в том числе ИЛ-33, HMGB1 (high-mobility group protein B1), антимикробный пептид LL37 (кацелидин) и малая РНК [38, 42, 47, 121–123].

### 2.2. Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром — системное аутоиммунное (иммуновоспалительное) заболевание, характеризующееся развитием макрососудистых и микрососудистых тромбозов, акушерской патологии, патогенетически связанное с синтезом антител к фосфолипид-связывающим белкам (аФЛ): антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $\beta$ 2-ГП) [126–128]. АФС — наиболее частая форма аутоиммунной тромбофилии, в основе патогенеза которой лежит процесс тромбовоспаления [129, 130]. Условно выделяют первичный АФС и вторичный АФС, развивающийся при СКВ и других ИВРЗ.

Нейтрофилы у пациентов с АФС имеют характеристики «провоспалительного» фенотипа, характеризующегося гиперэкспрессией ИФН-стимулированных генов, молекул адгезии, включая PSGL1 (P-selectin glycoprotein ligand-1), способствующих формированию сосудистых тромбов за счет усиления связывания нейтрофилов с ЭК стенки сосудов [131, 132]. Как и при СКВ, в крови пациентов с АФС отмечено увеличение уровня ГНП [133, 134]. IgG-фракция сыворотки пациентов с СКВ способствует образованию и ингибирует разрушение NETs [135–137]. В сыворотках пациентов с АФС отмечено увеличение уровня свободной (cell-free) ДНК и других компонентов NET в крови и тканях [136, 138]. По нашим данным, в сыворотках пациентов с СКВ, вторичным АФС и первичным АФС отмечено увеличение концентрации комплексов, состоящих из МПО и ДНК [139], которые рассматриваются как специфический биомаркер

избыточного образования NETs [140]. При СКВ увеличение концентрации МПО-ДНК комплекса коррелировало с активностью СКВ, развитием гломерулонефрита, титрами антител к ДНК и гипокомплементемией, однако при АФС не было связано с определенными клиническими проявлениями. Сходные данные получены другими авторами [141, 142]. Примечательно, что еще в 1995 г. (до открытия NET) было показано, что антитела к  $\beta$ 2-ГП вызывают активацию нейтрофилов, проявляющуюся высвобождением внутриклеточных гранул и образованием перекиси водорода [48]. В недавних исследованиях выявлена корреляция между риском развития тромбозов, образованием NETs и резистентностью к активированному белку C, особенно у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ [143]. По данным других авторов, наблюдается выраженная ассоциация между «тромботическим» подтипом АФС (тройная позитивность по аФЛ и рецидивирующий тромбоз) и увеличением образования компонентов NETs (цитруллинированный гистон H3 и МПО-ДНК комплексы) [144]. Увеличение экспрессии LILRA3 (leukocyte immunoglobulin like receptor A3), участвующего в регуляции иммунного ответа, положительно коррелирует с формированием комплексов МПО-ДНК и развитием тромботического субтипа АФС [145].

Особое внимание привлекают антитела к компонентам NETs [146, 147], связывающиеся с цитруллинированным гистоном, протеогликаном гепаринсульфата, ламинином, нуклеосомами и комплексом МПО-ДНК, которые обнаружены у 45% пациентов с АФС [147] и в определенной степени напоминают АНА [148]. Гиперпродукция антитела IgG-изотипа ассоциировалось с поражением головного мозга, а IgM-изотипа — с активацией комплемента [147].

### **2.3. Системные васкулиты, ассоциирующиеся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами**

Васкулиты — группа аутоиммунных заболеваний, проявляющихся воспалением стенки сосудов, патогенетически связанным с инфильтрацией и активацией лейкоцитов [149]. Характерными иммунологическими маркерами системных васкулитов являются АНЦА, включая антитела к PR3 и антитела к МПО, ассоциирующиеся с развитием гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита соответственно [150]. Как и при СКВ, нейтрофилы при АНЦА-СВ характеризуются склонностью к образованию NETs, а в составе NETs идентифицированы аутоантигены, индуцирующие синтез антител к PR3 и МПО у мышей [49]. Полагают, что АНЦА, связываясь с мембраной нейтрофилов и компонентами NETs, формируя ИК, индуцируют Fc $\gamma$ -зависимую активацию нейтрофилов. Высвобождающиеся в процессе образования NETs гистоны и ММП вызывают повреждение ЭК [30]. При АНЦА-СВ структуры NET обнаружены в составе сосудистых тромбов и в почечных сосудах [151, 152]. При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом увеличение концентрации свободной ядерной и митохондриальной ДНК коррелирует с активностью заболевания [153]. ГНП, выделенные из крови пациентов АНЦА-СВ, обладают способностью к спонтанному формированию NETs, содержащих PR3 и МПО. Отмечена связь между увеличением уровня ГНП, а также транскрипцией PR3 и МПО в лейкоцитах, активностью

и тяжестью АНЦА-СВ и резистентностью к анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) и циклофосфамидов (ЦФ) [154]. В сыворотках пациентов с АНЦА-СВ обнаруживаются антитела к NETs, ингибирующие деградацию NETs [155]. Получены данные о том, что при АНЦА-СВ избыточное образование NETs может быть связано с сигнализацией, опосредованной активацией TLR9, и высвобождением тромбоцитарного фактора 4 (CXCL4) при взаимодействии тромбоцитов и нейтрофилов [156]. Напомним, что TLR9 экспрессируется в эндосомах и, связываясь с ДНК, запускает сигнальный каскад, связанный с синтезом «провоспалительных» цитокинов. Кроме того, АНЦА обладают способностью индуцировать экспрессию молекулы адгезии ( $\beta$ 2-интегрин) на мембране нейтрофилов, что является необходимым условием для формирования NETs [157]. Наконец, по данным проспективного исследования, у пациентов с АНЦА-СВ увеличение значений параметра, которое авторы определили, как «NETs-индуцированную активность», в крови коррелировало с нарушением функции почек, выраженностью протеинурии и риском обострения, а эффективная иммуносупрессивная терапия приводила к снижению значений этого показателя [158]. Совсем недавно на основании анализа 18 генов, ассоциированных с NETs, разработан индекс NETosisScore, позволяющий идентифицировать пациентов с высоким риском АНЦА-СВ [159].

### **2.4. Ревматоидный артрит**

Ревматоидный артрит — наиболее частое ИВРЗ, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [160, 161]. 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, индуцированной цитруллинированием или другими формами посттрансляционной модификации белков (ПТМБ) [162–164]. Предполагается, что антитела к ПТМБ участвуют в развитии боли, воспаления, деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений (генерализованная потеря костной ткани, атеросклеротическое поражение сосудов и интерстициальное заболевание легких) [164].

При РА нейтрофилы рассматриваются как основной источник цитруллинированных аутоантигенов. Напомним, что цитруллинирование заключается в конверсии пептидил-аргинина (с положительным зарядом) в пептидил-цитруллин (с нейтральным зарядом), опосредованное ферментом пептидил-аргининдеаминазой (ПАД), активность которой усиливается под влиянием воспаления. В полости сустава у пациентов с РА обнаруживается накопление нейтрофилов, которые обладают способностью спонтанно высвобождать NETs [51], а увеличение уровня NETs в крови коррелирует с уровнем АЦЦП и лабораторными биомаркерами воспаления [51, 165]. Кроме того, NETs обнаруживается в мокроте пациентов с РА (а также у пациентов, имеющих риск развития РА) и ассоциируется с увеличением IgG и IgA АЦЦП [166]. В составе NETs, присутствующих в синовиальной ткани пациентов с РА, обнаруживается ПАД [167]. Цитруллинирование белков в суставе приводит к высвобождению перфорина (нейтрофильный мембранолитический белок) и образованию мембраноатакующего



комплекса (биомаркер активации комплемента) [178]. Установлено также, что цитруллинированные белки (и другие продукты NETs) индуцируют экспрессию антигенов ГКГ (главный комплекс гистосовместимости) класса II на мембране фибробластоподобных синовиоцитов, которые презентуют эти пептиды CD4<sup>+</sup> Т-клеткам [169]. Наконец, высвобождающаяся из NETs нейтрофильная эластаза вызывает повреждение хряща и способствует цитруллинированию белков [58]. При РА нейтрофилы обладают способностью вызывать другую форму посттрансляционной модификации белков — карбомилирование, связанное с активностью МПО и реактивных кислородных радикалов, что в свою очередь индуцирует синтез антител к карбомилированным белкам [55, 170]. В кровяном русле пациентов с РА выявлено увеличение уровня ГНП, коррелирующее с активностью РА [171, 172], однако, в отличие от СКВ, ГНП при РА не обладают способностью к спонтанному формированию NETs [171].

### 2.5. Идиопатические воспалительные миопатии

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой группу редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим характеристикам аутоиммунных ревматических заболеваний, характеризующихся воспалением поперечно-полосатой мускулатуры с развитием прогрессирующей мышечной слабости [173, 174]. Миозит-специфические антитела, реагирующие с различными ядерными и цитоплазматическими антигенами, являющиеся серологическими маркерами ИВМ, выявляются примерно у 40% пациентов [175].

В сыворотке и тканях у пациентов с ИВМ обнаруживаются нейтрофил-специфические молекулы (нейтрофильная эластаза, сериновые протеазы, ПР3) [176, 177], отмечается увеличение уровня циркулирующих NETs, который коррелирует с тяжестью заболевания [178, 179], ослабление деградации NETs (связано с синтезом антител к DNASE1) [180]. В пораженных органах у пациентов отмечена инфильтрация нейтрофилами, формирующими NETs [179, 180]. Как и при других ИВРЗ, при ИВМ в крови выявлено увеличение ГНП [178–180]. Миозит-специфические антитела, в первую очередь антитела к MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5), обладают способностью индуцировать NETs *in vitro* [179–181]. Наконец, имеются данные, что NETs присутствующие в крови пациентов с ИВМ обладают способностью нарушать функцию миобластов и миотрубочек, приводя к нарушению функции мышечной ткани. В мышцах пациентов с ИВМ идентифицирован специфический «нейтрофильный» генный автограф, отражающий гиперэкспрессию генов ИФН и коррелирующий с выраженностью повреждения мышц [179].

### 2.6. Спондилоартриты

Спондилоартриты (СпА) — группа воспалительных ревматических заболеваний, объединенных на основании: общих клинических признаков (воспалительная боль в спине, сакроилиит, спондилит, моно- или асимметричный олигоартрит, энтезиты, воспалительные изменения со стороны глаз, кишечника, урогенитального тракта, кожи); высокая частота выявления HLA-B27 (human leukocyte antigens). К заболеваниям этой группы относят: анкилозирующий спондилит (АС); псориатический артрит (ПсА); реактивный (или постинфекционный) артрит, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника

(ВЗК); острый передний увеит; недифференцированный СпА [182, 183].

Патогенез СпА связывают с патологией оси ИЛ-23/ИЛ-17, приводящей к активации нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток и гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-22, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИЛ-9 [184]. Нейтрофильное воспаление рассматривается как важный компонент патогенеза СпА [185] и клинически проявляется формированием микроабсцессов Мунго в коже и нейтрофильным воспалением суставов при ПсА, интерстициальными абсцессами при ВЗК, развитием гипопиона (скопление гноя в нижней части передней камеры глаза) при переднем увеите. Костное воспаление, выявляемое в крестцово-подвздошных сочленениях у пациентов с ранним СпА и у трансгенных крыс, экспрессирующих HLA-B27, характеризуется выраженным нейтрофильным компонентом [186, 187]. В крови пациентов с АС наблюдается увеличение уровня нейтрофилов, ассоциирующееся с прогрессированием поражения позвоночника [188]. Активация оси ИЛ-23/ИЛ-17 приводит к рекрутированию и активации нейтрофилов, связанных с синтезом ИЛ-8 [189, 190]. Участие нейтрофилов в активации Th17-типа иммунного ответа, связывают с образованием NETs. Например, компоненты NETs — гистоны — обладают способностью индуцировать пролиферацию Th17-клеток за счет связывания с TLR2 и стимуляции синтеза ИЛ-17, опосредуемого фактором транскрипции RORγt [191]. Кондиционная среда ИЛ-17 стимулированных клеток (содержит ИЛ-8) индуцирует дегрануляцию нейтрофилов и формирование NETs [192]. Другой компонент NETs — антимикробный пептид LL37 — участвует в развитии воспаления при ПсА [193]: способствует пролиферации Th17-клеток (индукция RORγt) и стимулирует трансформацию Th1-клеток по направлению к формированию Th17-фенотипа [194]. NETs выявляются в коже у пациентов с псориазом и в суставах при ПсА [195, 196]. Нейтрофилы, выделенные из крови пациентов с АС, более активно образуют NETs, чем нейтрофилы здоровых доноров [197].

## 3. Другие заболевания

### 3.1. Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит, проявляющийся поражением артериального и венозного русла с развитием широкого спектра кожно-слизистых, суставных, офтальмологических, желудочно-кишечных и неврологических проявлений [198]. В развитии этой патологии обсуждается роль аутовоспаления [199].

Активация нейтрофилов играют важную роль в иммунопатогенезе ББ [200]. Носительство HLA-B51 (генетический маркер ББ) ассоциируется с избыточным образованием супероксида нейтрофилами [201]. Содержание NETs и сывороточный уровень циркулирующей ДНК и МПО-ДНК комплексов коррелирует с активностью ББ [202]. В нейтрофилах пациентов с ББ отмечено увеличение экспрессии PAD4 [203]. NETs, выделенные из крови пациентов с ББ, стимулируют продукцию ИЛ-8 и ФНО-α [204], а уровень ГНП в крови выше, чем в контроле [205].



### 3.2. Пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, угри

Синдром PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) — редкое аутосомнодоминантное аутовоспалительное заболевание, клинический спектр которого включает артрит со стерильным нейтрофильным воспалением. Его развитие ассоциируется с мутацией PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1) — гена, кодирующего цитозольный адапторный белок, участвующий в активации, дифференцировке и миграции Т-клеток [206]. Характерной особенностью синдрома является увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ММП, участвующих в активации инфламасом. Нейтрофилы пациентов с синдромом PAPA имеют склонность к высвобождению компонентов NETs в ответ на стимуляцию ИЛ-1 $\beta$ . В кожном биоптате обнаруживается отложение компонентов NETs [207].

### 3.3. Дефицит аденозин деаминазы 2

Дефицит аденозин деаминазы 2 (АДА2) — моногенный васкулит, связанный с биаллельной мутацией АДА2, участвующей в разрушении внеклеточного аденозина, экспрессирующегося в миелоидных клетках [208]. Мутация АДА2 ассоциируется с увеличением концентрации внеклеточного аденозина, связывающегося с нейтрофильными рецепторами аденозина 1 и 2, что приводит к формированию NETs [209]. У пациентов с этим синдромом отмечено увеличение числа циркулирующих ГНП, склонных к образованию NETs, который в свою очередь индуцирует синтез ФНО- $\alpha$  макрофагами. Кроме того, NETs обнаруживаются в воспалительном инфильтрате пораженных органов.

### 3.4. Синдром VEXAS

Термин VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome) является аббревиатурой, объединяющей ключевые особенности заболевания, включая: вакуоли в предшественниках миелоидных и эритроидных клеток костного мозга; фермент E1, активирующий убиквитин; мутации в X-сцепленном гене *UBA1* (кодирует фермент E1) миелоидных клеток; аутовоспаление; соматические мутации клеток крови с манифестацией в позднем возрасте [210, 211]. Заболевание обычно развивается у пожилых мужчин, характеризуется лихорадкой, цитопенией, признаками васкулита (поражение кожи, легких), рецидивирующего полихондрита, гематологической патологии (миелодиспластический синдром, множественная миелома, мегалобластная анемия). В коже пациентов выявляются нейтрофильные инфильтраты [212, 213]. В нейтрофилах, которые имеют склонность к формированию NET, идентифицирован автограф «воспалительных» генов (ИФН- $\gamma$  и CXCL8), а в сыворотке отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов [214].

### 4. COVID-19

В настоящее время обсуждается общность патогенетических механизмов COVID-19 и ИБПЗ, связанных с комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента, нейтрофилов, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит),

тромбоцитов (тромбопатия), ведущих к развитию тромбовоспаления [215–218].

У пациентов с COVID-19 отмечено увеличение уровня и активация нейтрофилов в периферической крови и бронхоальвелярном лаваже, ассоциирующиеся с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [219, 220]. Полагают, что при COVID-19 нейтрофилы участвуют в повреждении легких, связанном с индукцией окислительного стресса, синтезе ММП и формировании NETs [11, 218, 221]. Нейтрофильная инфильтрация легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) ассоциируется с формированием NETs и биомаркерами NETs (комплексы ДНК-МПО, ДНК-цитрулинированный гистон 3), коррелирующими с тяжестью заболевания [222]. Повреждение ЭК и тромбоз, индуцированный NETs при COVID-19, связаны с активацией системы комплемента и продукцией тканевого фактора [223]. Предполагается, что нетоз лежит в основе общего аутоиммунного механизма «тромбовоспаления» при COVID-19 и ИБПЗ. В сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружены «стабилизирующие» антитела к компонентам NETs [224], которые, как уже отмечалось, выявляются в сыворотках пациентов с ИБПЗ. Кроме того, при COVID-19 гиперпродукция аФЛ ассоциируется с гиперактивацией нейтрофилов, включая образование NETs. Имеются данные об увеличении уровня аФЛ и маркеров нетоза у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [225]. По данным другого исследования, у пациентов с COVID-19 увеличение концентрации IgG аКЛ и маркеров NETs (цитрулинированный гистон) ассоциируется с тяжестью COVID-19 [226]. Эти данные позволяют обсуждать значение NETs в развитии называемого «COVID-19-индуцированного АФС-подобного синдрома» [227].

## 5. Перспективы фармакотерапии

Разработка препаратов, специфически блокирующих функцию нейтрофилов, затруднена из-за риска генерализованной иммуносупрессии, увеличивающей чувствительность к инфекционным осложнениям. Тем не менее, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ROS (например, N-acetyl-cystein), снижают образование NETs и контролируют активность заболевания при СКВ [228, 229], а подавление митохондриальных ROS приводит к снижению тяжести у экспериментальных моделей СКВ [40]. Ингибиторы МПО снижают образование NETs, рекрутирование нейтрофилов и уровень цитокинов у мышей с экспериментальным васкулитом, связанным с иммунными комплексами или гломерулонефритом, индуцированным антителами к клубочкам почки [230]. Ингибиторы ПАД снижают образование NETs и предотвращают поражение почек, сосудов, кожи и суставов у мышей с волчаночно-подобным синдромом [231, 232] и артритом [233]. Важно, что ослабление формирования NETs, связанное с ингибированием ПАД (или генетическими дефектами этого фермента), не ассоциируется с иммуносупрессией и нарушением антимикробной функции нейтрофилов [234–237]. Предполагается также, что ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А и такролимус), применяющиеся для лечения ИБПЗ, могут ингибировать образование NETs [238]. Другое направление

исследования ингибиторов NETs связано с использованием ДНКазы 1. Например, у мышей с волчаночно-подобным синдромом, введение экзогенной ДНКазы 1 ассоциируется со снижением синтеза аутоантител, протеинурии и летальности [239]. Предварительные данные фазы I свидетельствуют о хорошей переносимости ДНКазы 1 у пациентов с СКВ, однако клиническая эффективность терапии не подтвердилась [240]. Эффекты других препаратов (антибиотики, метформин, моноклональные антитела (мАТ) к Р-селектину, витамин D, аналоги коэнзима Q10 и др.), обладающих способностью ингибировать нетоз, суммированы в обзорах [241–243].

Однако особенно большой интерес представляет анализ «антинейтрофильных» эффектов препаратов, используемых для лечения ИВРЗ. Наряду с глюкокортикоидами, гидроксихлорохином, метотрексатом и колхицином, к ним относятся около 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — мАТ и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-23), ИФН-α, патологическую активацию В-клеток, ко-стимуляцию Т-клеток, группа синтетических «таргетных»

препаратов, блокирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы JAK (Janus kinase) [244, 245]. Предварительные результаты, касающиеся эффектов этих препаратов в отношении подавления нетоза, суммированы в таблице 5.

Создается впечатление, что подавление патологической активации нейтрофилов и нетоза является важной «точкой приложения» этих препаратов, обеспечивающих универсальный противовоспалительный эффект некоторых из них, при ИВРЗ. Однако для более строгой патогенетически обоснованной характеристики клинического значения этих эффектов в аспекте «персонализации» терапии ИВРЗ необходимы дальнейшие исследования.

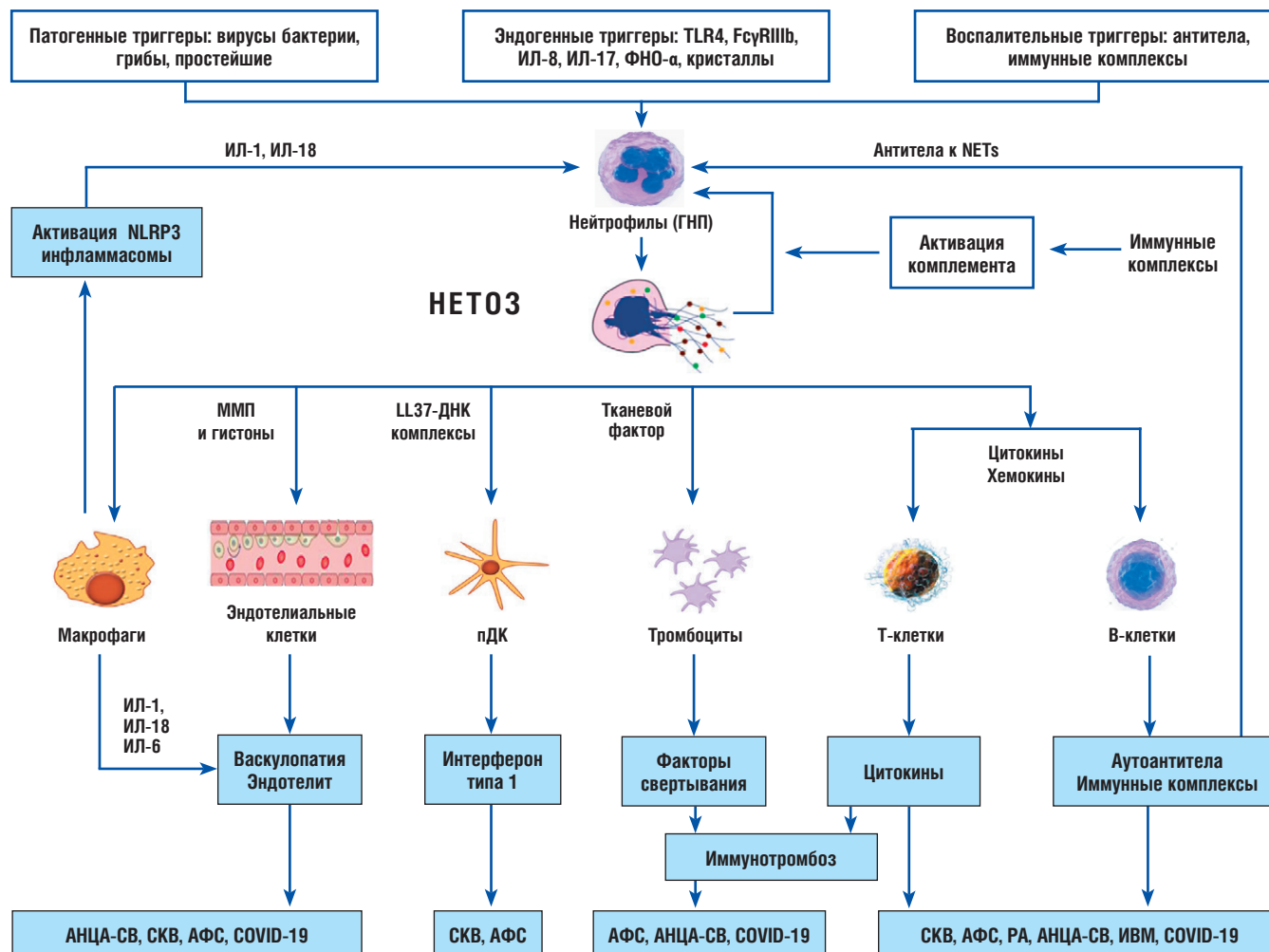
## 6. Заключение

Активация нейтрофилов и нетоз являются одним из важных механизмов иммунопатогенеза широкого круга ИВРЗ и других форм воспалительной патологии, обеспечивающих «перекрест» патогенетических механизмов, связанных с развитием аутоиммунитета и аутовоспаления (рис. 1 [по 262, в собственной модификации]). Воздействие различных

**Таблица 5.** Лекарственные препараты, потенциально влияющие на нетоз

| Препараты        | Класс препарата                                                 | Показания                                | Потенциальные механизмы действия                                                                                                                         |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гидроксихлорохин | Антималарийные, противовоспалительные, иммуномодулирующие       | СКВ, АФС, РА, COVID-19                   | Ингибция TLR9, ROS, ИЛ-8, экспрессия ПАД4 и фактора транскрипции Rac [246], подавление NETs [247]                                                        |
| Метотрексат      | Противовоспалительный, иммуномодулирующий                       | РА, ПсА, СКВ, СВ                         | Ингибция ROS, провоспалительных цитокинов, стимуляция синтеза аденозина [248]                                                                            |
| Глюкокортикоиды  | Противовоспалительный, иммуномодулирующий                       | ИВРЗ                                     | Ингибция функции нейтрофилов, ROS, воспалительных медиаторов; ингибция TLR2 и TLR4 [249].                                                                |
| Колхицин         | Противовоспалительный                                           | Подагра, АВЗ                             | Сердечно-сосудистая патология: подавление формирования NETs [250, 251]                                                                                   |
| Ритуксимаб       | ГИБП (мАТ к CD20): деплеция В-клеток                            | ИВРЗ                                     | Деплеция В-клеток, опосредованное подавление нетоза [252]                                                                                                |
| Белимумаб        | ГИБП (мАТ к BAFF): блокирование активации В-клеток              | СКВ                                      | Блокирование активации В-клеток, опосредованное подавление нетоза [252]                                                                                  |
| Тоцилизумаб      | ГИБП (мАТ к ИЛ-6 рецептору): блокирование эффектов ИЛ-6         | РА, СВ, COVID-19                         | Снижение числа ГНП и NETs [253]; снижение нейтрофильной инфильтрации сустава и формирование NET [254]; снижение уровня NETs в крови пациентов с РА [255] |
| Инфликсимаб      | ГИБП (мАТ к ФНО-α): блокирование эффектов ФНО-α                 | РА, АС, ПсА                              | Снижение уровня NETs в крови пациентов с РА [255] и АС [256]                                                                                             |
| Анакинра         | ГИБП (рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р): блокирование ИЛ-1       | РА, АВЗ                                  | Снижение уровня МПО, свободной ДНК и Г-КСФ; подавление NET-индуцированного повреждения клеток, связанного с ИЛ-8, ИЛ-36 и ФНО-α [257]                    |
| Канакинумаб      | ГИБП (мАТ к ИЛ-1β): блокирование ИЛ-1β                          | АВЗ                                      | Подавление образования NETs и снижение уровня NET-ассоциированного ТФ [258]                                                                              |
| Экулизумаб       | ГИБП (мАТ к C5a): блокирование комплемент-зависимого воспаления | Тромботические микроангиопатии, АФС, СКВ | Подавление активации нейтрофилов [259]; подавление тромбогенеза, связанного с индуцированной NETs активацией тромбоцитов [227]                           |
| Ингибиторы JAK   | Таргетные БПВП, блокирующие сигнализацию JAK                    | РА, АС, ПсА                              | РА: ингибция образования ROS и образование NETs [260] Миелопролиферативные опухоли: подавление образования NETs и тромбоза (руксолитиниб) [261]          |

**Примечание:** СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; РА — ревматоидный артрит; COVID-19 — coronavirus disease 2019; TLR — Toll-like receptor; ROS — reactive oxygen species; ИЛ — интерлейкин; NETs — нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps); ПсА — псориатический артрит; СВ — системный васкулит; ИВРЗ — иммуновоспалительные ревматические заболевания; АВЗ — аутовоспалительные заболевания; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; мАТ — моноклональное антитело; ГНП — гранулоциты низкой плотности; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; АС — анкилозирующий спондилит; МПО — миелопероксидаза; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ТФ — тканевой фактор; БПВП — базисные противовоспалительные препараты; JAK — Janus kinase



**Рис. 1.** Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний: TLR – Toll-like receptor; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps); ГНП – гранулоциты низкой плотности; MMP – металлопротеиназа; пДК – плазматодендритные клетки; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; COVID-19 – coronavirus disease 2019; РА – ревматоидный артрит; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

инфекционных агентов и «стерильных» стимулов приводит к избыточному образованию и ослаблению деградации NETs, компоненты которого, индуцируют активацию пДК, синтезирующих ИФН типа I, который играет центральную роль в иммунопатогенезе СКВ и вероятно других ИВРЗ. Активация нейтрофилов и формирование NETs способствует «дисрегуляции» клеточного и гуморального иммунного ответа, проявляющейся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, органонеспецифических аутоантител, экспрессией прокоагулянтных факторов, металлопротеиназ, способствующих развитию васкулопатии (эндотелиит) и тромбовоспаления. В свою очередь аутоантитела, иммунные комплексы, NETs пептиды и цитокины, дополнительно стимулируют процесс Нетоза. Кроме того, NETs пептиды, индуцируют активацию NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламасомы в макрофагах, приводят к синтезу ИЛ-1 и ИЛ-18, участвующих в активации нейтрофилов и формировании NETs. Наконец, синтез антител к компонентам NETs, приводит к нарушению разрушения этих структур и тем самым усилению их «провоспалительной» активности.

Таким образом, нетоз можно рассматривать как новый важный компонент патогенеза ИВРЗ, во многом определяющий

взаимосвязь между аутоиммунитетом и аутовоспалением, дальнейшее изучение которого имеет важное значение для расширения представлений о механизмах развития хронического воспаления, а, следовательно, и совершенствования терапии.

*Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме № 1021051402790-6.*

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585–595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
2. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4): 397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
3. Hedrich CM. Shaping the spectrum — From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol*. 2016;165:21–28. doi: 10.1016/j.clim.2016.03.002
4. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3): 230–237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230–237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
5. Pinegin B, Vorobjeva N, Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):633–640. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.002
6. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274–288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
7. Melbouci D, Haidar Ahmad A, Decker P. Neutrophil extracellular traps (NET): Not only antimicrobial but also modulators of innate and adaptive immunities in inflammatory autoimmune diseases. *RMD Open*. 2023;9(3):e003104. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003104
8. Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, Aramburu IV, Papayannopoulos V, Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: From physiology to pathology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(13):2737–2753. doi: 10.1093/cvr/cvab329
9. Li J, Zhang K, Zhang Y, Gu Z, Huang C. Neutrophils in COVID-19: Recent insights and advances. *Virol J*. 2023;20(1):169. doi: 10.1186/s12985-023-02116-w
10. Волков ДВ, Тец ГВ, Рубцов ЮР, Степанов АВ, Габиров АГ. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET): перспективы таргетной терапии. *Acta Naturae* 2021;13(3):15–21. [Volkov DV, Tetz GV, Rubtsov YP, Stepanov AV, Gabibov AG. Neutrophil extracellular traps (NETs): Opportunities for targeted therapy. *Acta Naturae* 2021;13(3):15–21 (In Russ.)]. doi: 10.32607/actanaturae.11503
11. Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, Carriero MV. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Front Immunol*. 2020;11:1749. doi: 10.3389/fimmu.2020.01749
12. Silvestre-Roig C, Fridlender ZG, Glogauer M, Scapini P. Neutrophil diversity in health and disease. *Trends Immunol*. 2019;40(7):565–583. doi: 10.1016/j.it.2019.04.012
13. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159–175. doi: 10.1038/nri3399
14. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223–1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018
15. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):377–396. doi: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR
16. Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):255–265. doi: 10.1038/s41577-019-0141-8
17. Wigerblad G, Cao Q, Brooks S, Naz F, Gadkari M, Jiang K, et al. Single-cell analysis reveals the range of transcriptional states of circulating human neutrophils. *J Immunol*. 2022;209(4):772–782. doi: 10.4049/jimmunol.2200154
18. Wang W, Su J, Yan M, Pan J, Zhang X. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases: Analysis of the knowledge map. *Front Immunol*. 2023;14:1095421. doi: 10.3389/fimmu.2023.1095421
19. Wang H, Liu X, Jia Z, Liu L, Qi Y, Zhou Q, et al. Mapping current status and emerging trends in NETosis: A bibliometric study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(21):e33806. doi: 10.1097/MD.00000000000033806
20. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. doi: 10.1126/science
21. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–147. doi: 10.1038/nri.2017.105
22. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(10):1178–1190. doi: 10.1134/S0006297920100065
23. Poli V, Zanoni I. Neutrophil intrinsic and extrinsic regulation of NETosis in health and disease. *Trends Microbiol*. 2023;31(3):280–293. doi: 10.1016/j.tim.2022.10.002
24. Colicchia M, Perrella G, Gant P, Rayes J. Novel mechanisms of thrombo-inflammation during infection: Spotlight on neutrophil extracellular trap-mediated platelet activation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100116. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100116
25. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F, Croia C, Candiano G, Ghigeri G, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0218946. doi: 10.1371/journal.pone.0218946
26. Haidar Ahmad A, Melbouci D, Decker P. Polymorphonuclear neutrophils in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: More complicated than anticipated. *Immuno*. 2022;2:85–103. doi: 10.3390/immuno201000
27. Bert S, Nadkarni S, Perretti M. Neutrophil-T cell crosstalk and the control of the host inflammatory response. *Immunol Rev*. 2023;314(1):36–49. doi: 10.1111/imr.13162
28. Huang SU, O'Sullivan KM. The expanding role of extracellular traps in inflammation and autoimmunity: The new players in casting dark webs. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3793. doi: 10.3390/ijms23073793
29. Boeltz S, Amini P, Anders HJ, Andrade F, Bilyy R, Chatfield S, et al. To NET or not to NET: Current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ*. 2019;26(3):395–408. doi: 10.1038/s41418-018-0261-x
30. Aymonnier K, Amsler J, Lamprecht P, Salama A, Witko-Sarsat V. The neutrophil: A key resourceful agent in immune-mediated vasculitis. *Immunol Rev*. 2023;314(1):326–356. doi: 10.1111/imr.13170
31. Salemm R, Peralta LN, Meka SH, Pushpanathan N, Alexander JJ. The role of NETosis in systemic lupus erythematosus. *J Cell Immunol*. 2019;1(2):33–42. doi: 10.33696/immunology.1.008
32. Wang M, Ishikawa T, Lai Y, Nallapothula D, Singh RR. Diverse roles of NETosis in the pathogenesis of lupus. *Front Immunol*. 2022;13:895216. doi: 10.3389/fimmu.2022.895216
33. Caielli S, Athale S, Domic M, Murat E, Chandra M, Banche-reau R, et al. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. *J Exp Med*. 2016;213(5):697–713. doi: 10.1084/jem.20151876
34. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
35. Patiño-Trives AM, Pérez-Sánchez C, Pérez-Sánchez L, Luque-Tévar M, Ábalos-Aguilera MC, Alcaide-Ruggiero L, et al. Anti-dsDNA antibodies increase the cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus promoting a distinctive immune and vascular activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2417–2430. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.315928



36. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, Ribon M, Kötter I, Igney A, et al. TLR9 independent interferon  $\alpha$  production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2199-2207. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203041
37. Hakimi A, Füllrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(21):9813-9818. doi: 10.1073/pnas.0909927107
38. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, Tydén H, Lood C, Truedsson L, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol*. 2012;188(7):3522-3531. doi: 10.4049/jimmunol.1102404
39. Lou H, Wojciak-Stothard B, Ruseva MM, Cook HT, Kelleher P, Pickering MC, et al. Autoantibody-dependent amplification of inflammation in SLE. *Cell Death Dis*. 2020;11(9):729. doi: 10.1038/s41419-020-02928-6
40. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, Carmona-Rivera C, De Ravin SS, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med*. 2016;22(2):146-153. doi: 10.1038/nm.4027
41. Georgakis S, Gkirtzimanaki K, Papadaki G, Gakiopoulou H, Drakos E, Eloranta ML, et al. NETs decorated with bioactive IL-33 infiltrate inflamed tissues and induce IFN- $\alpha$  production in patients with SLE. *JCI Insight*. 2021;6(21):e147671. doi: 10.1172/jci.insight.147671
42. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3001180
43. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol*. 2013;190(3):1217-1226. doi: 10.4049/jimmunol.1202388
44. Barrera-Vargas A, Gómez-Martín D, Carmona-Rivera C, Merayo-Chalico J, Torres-Ruiz J, Manna Z, et al. Differential ubiquitination in NETs regulates macrophage responses in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):944-950. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212617
45. Gestermann N, Di Domizio J, Lande R, Demaria O, Frasca L, Feldmeyer L, et al. Netting neutrophils activate autoreactive B cells in lupus. *J Immunol*. 2018;200(10):3364-3371. doi: 10.4049/jimmunol.1700778
46. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1417-1424. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837
47. Blanco LP, Wang X, Carlucci PM, Torres-Ruiz JJ, Romo-Tena J, Sun HW, et al. RNA externalized by neutrophil extracellular traps promotes inflammatory pathways in endothelial cells. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2282-2292. doi: 10.1002/art.41796
48. Arvieux J, Jacob MC, Roussel B, Bensa JC, Colomb MG. Neutrophil activation by anti- $\beta$ 2 glycoprotein I monoclonal antibodies via Fc gamma receptor II. *J Leukoc Biol*. 1995;57(3):387-394. doi: 10.1002/jlb.57.3.387
49. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15(6):623-625. doi: 10.1038/nm.1599
50. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*. 2012;120(15):3007-3018. doi: 10.1182/blood-2012-03-416156
51. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
52. Pratesi F, Dioni I, Tommasi C, Alcaro MC, Paolini I, Barbetti F, et al. Antibodies from patients with rheumatoid arthritis target citrullinated histone 4 contained in neutrophils extracellular traps. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1414-1422. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202765
53. Ribon M, Seninet S, Mussard J, Sebbag M, Clavel C, Serre G, et al. Neutrophil extracellular traps exert both pro- and anti-inflammatory actions in rheumatoid arthritis that are modulated by C1q and LL-37. *J Autoimmun*. 2019;98:122-131. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.003
54. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, Pratesi F, Robinson W, Migliorini P, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1866-1875. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208356
55. O'Neil LJ, Barrera-Vargas A, Sandoval-Heglund D, Merayo-Chalico J, Aguirre-Aguilar E, Aponte AM, et al. Neutrophil-mediated carbamylation promotes articular damage in rheumatoid arthritis. *Sci Adv*. 2020;6(44):eabd2688. doi: 10.1126/sciadv.abd2688
56. de Bont CM, Stokman MEM, Faas P, Thurlings RM, Boelens WC, Wright HL, et al. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;113:102484. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102484
57. Papadaki G, Kambas K, Choulaki C, Vlachou K, Drakos E, Bertias G, et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate Th1-mediated autoimmune responses in rheumatoid arthritis by promoting DC maturation. *Eur J Immunol*. 2016;46(11):2542-2554. doi: 10.1002/eji.201646542
58. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Goel RR, James E, Brooks SR, Rims C, et al. Neutrophil extracellular traps mediate articular cartilage damage and enhance cartilage component immunogenicity in rheumatoid arthritis. *JCI Insight*. 2020;5(13):e139388. doi: 10.1172/jci.insight.139388
59. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565-579. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7
60. 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
61. Renaudineau Y, Deocharan B, Jousse S, Renaudineau E, Putterman C, Youinou P. Anti- $\alpha$ -actinin antibodies: A new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev*. 2007;6(7):464-468. doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.001
62. Seret G, Cañas F, Pougnet-Di Costanzo L, Hanrotel-Saliou C, Jousse-Joulin S, Le Meur Y, et al. Anti- $\alpha$ -actinin antibodies are part of the anti-cell membrane antibody spectrum that characterize patients with lupus nephritis. *J Autoimmun*. 2015;61:54-61. doi: 10.1016/j.jaut.2015.05.009
63. Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al. Association of  $\alpha$ -actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2523-2532. doi: 10.1002/art.22015
64. Mason LJ, Ravirajan CT, Rahman A, Putterman C, Isenberg DA. Is  $\alpha$ -actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):866-870. doi: 10.1002/art.20103
65. Zhao Z, Weinstein E, Tuzova M, Davidson A, Mundel P, Maramba P, et al. Cross-reactivity of human lupus anti-DNA antibodies with  $\alpha$ -actinin and nephritogenic potential. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):522-530. doi: 10.1002/art.20862
66. Bruschi M, Galetti M, Sinico RA, Moroni G, Bonanni A, Radice A, et al. Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis *in vivo* (2): Planted antigens. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1905-1924. doi: 10.1681/ASN.2014050493

67. Mosca M, Chimenti D, Pratesi F, Baldini C, Anzilotti C, Bombardieri S, et al. Prevalence and clinico-serological correlations of anti- $\alpha$ -enolase, anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(4):695-697.
68. Bruschi M, Sinico RA, Moroni G, Pratesi F, Migliorini P, Galletti M, et al. Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis in vivo:  $\alpha$ -enolase and annexin A1. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11):2483-2498. doi: 10.1681/ASN.2013090987
69. Bruschi M, Petretto A, Vaglio A, Santucci L, Candiano G, Ghigeri GM. Annexin A1 and autoimmunity: From basic science to clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1348. doi: 10.3390/ijms19051348
70. Trendelenburg M. Autoantibodies against complement component C1q in systemic lupus erythematosus. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(4):e1279. doi: 10.1002/cti2.1279
71. Sturfelt G, Jonsson H, Hellmer G, Sjöholm AG. Clustering of neutrophil leucocytes in serum: Possible role of C1q-containing immune complexes. *Clin Exp Immunol*. 1993;93(2):237-241. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb07972.x
72. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O, Fang H, Alarcón GS, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(1):42-49. doi: 10.1177/0961203314547791
73. Horváth L, Cziráj L, Fekete B, Jakab L, Prohászka Z, Cervenak L, et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2001;75(2):103-109. doi: 10.1016/s0165-2478(00)00287-x
74. Цанян МЭ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к C1q при системной красной волчанке биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):71-75. [Tsanyan ME, Aleksandrova EN, Solovyev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus are a biological marker of the activity of nephritis, a predictor for its development and a poor life prognosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):71-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1205
75. Mansour RB, Lassoued S, Gargouri B, El Gaïd A, Attia H, Fakhfakh F. Increased levels of autoantibodies against catalase and superoxide dismutase associated with oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(2):103-108. doi: 10.1080/03009740701772465
76. Yaniv G, Twig G, Shor DB, Furer A, Sherer Y, Mozes O, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev*. 2015;14(1):75-79. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
77. Janssen KJM, de Smit MJ, Withaar C, Brouwer E, van Winkelhoff AJ, Vissink A, et al. Autoantibodies against citrullinated histone H3 in rheumatoid arthritis and periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2017;44(6):577-584. doi: 10.1111/jcpe.12727
78. Kumar SV, Kulkarni OP, Mulay SR, Darisipudi MN, Romoli S, Thomasova D, et al. Neutrophil extracellular trap-related extracellular histones cause vascular necrosis in severe GN. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2399-2413. doi: 10.1681/ASN.2014070673
79. Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol*. 2007;8(5):487-496. doi: 10.1038/ni1457
80. Abdulahad DA, Westra J, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R71. doi: 10.1186/ar3332
81. Avalos AM, Kiefer K, Tian J, Christensen S, Shlomchik M, Coyle AJ, et al. RAGE-independent autoreactive B cell activation in response to chromatin and HMGB1/DNA immune complexes. *Autoimmunity*. 2010;43(1):103-110. doi: 10.3109/08916930903384591
82. Tamiya H, Tani K, Miyata J, Sato K, Urata T, Lkhagva B, et al. Defensins- and cathepsin G-ANCA in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006;27(2):147-152. doi: 10.1007/s00296-006-0173-9
83. Neumann A, Berends ET, Nerlich A, Molhoek EM, Gallo RL, Meerloo T, et al. The antimicrobial peptide LL-37 facilitates the formation of neutrophil extracellular traps. *Biochem J*. 2014;464(1):3-11. doi: 10.1042/BJ20140778
84. Neumann A, Völger L, Berends ET, Molhoek EM, Stapels DA, Midon M, et al. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases. *J Innate Immun*. 2014;6(6):860-868. doi: 10.1159/000363699
85. Pauly D, Nagel BM, Reinders J, Killian T, Wulf M, Ackermann S, et al. A novel antibody against human properdin inhibits the alternative complement system and specifically detects properdin from blood samples. *PLoS One*. 2014;9(5):e96371. doi: 10.1371/journal.pone.0096371
86. Nozal P, Garrido S, Martínez-Ara J, Picazo ML, Yébenes L, Álvarez-Doformo R, et al. Case report: Lupus nephritis with autoantibodies to complement alternative pathway proteins and C3 gene mutation. *BMC Nephrol*. 2015;16:40. doi: 10.1186/s12882-015-0032-6
87. Schultz DR, Tozman EC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: Major autoantigens, pathophysiology, and disease associations. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25(3):143-159. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80027-1
88. Silva de Souza AW. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol*. 2015;6:184. doi: 10.3389/fimmu.2015.00184
89. Zhao MH, Liu N, Zhang YK, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and their target antigens in Chinese patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(11):2821-2824. doi: 10.1093/ndt/13.11.2821
90. Manolova I, Dancheva M, Halacheva K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence, antigen specificity, and clinical associations. *Rheumatol Int*. 2001;20(5):197-204. doi: 10.1007/s002960100108
91. Nässberger L, Jonsson H, Sjöholm AG, Sturfelt G, Heubner A. Circulating anti-elastase in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1989;1(8636):509. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91420-7
92. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416
93. Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Detection of SLE antigens in neutrophil extracellular traps (NETs). *Methods Mol Biol*. 2014;1134:151-161. doi: 10.1007/978-1-4939-0326-9\_11
94. Tang S, Zhang Y, Yin SW, Gao XJ, Shi WW, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):408-418. doi: 10.1111/cei.12589
95. Kain R. L29. Relevance of anti-LAMP-2 in vasculitis: Why the controversy. *Presse Med*. 2013;42(4 Pt 2):584-588. doi: 10.1016/j.lpm.2013.01.029
96. Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):26-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b4f8f
97. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, Elgass KD, McMillan PJ, Longano A, et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015;88(5):1030-1046. doi: 10.1038/ki.2015.202
98. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Volkenhoven R, Ruiz-Irastorza G, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
99. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6

100. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):999-1014. doi: 10.1136/ard-2022-223741
101. 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
102. 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
103. Ma S, Jiang W, Zhang X, Liu W. Insights into the pathogenic role of neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(2):82-88. doi: 10.1097/BOR.0000000000000912
104. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell.* 2016;165(3):551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
105. Mistry P, Nakabo S, O'Neil L, Goel RR, Jiang K, Carmona-Rivera C, et al. Transcriptomic, epigenetic, and functional analyses implicate neutrophil diversity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(50):25222-25228. doi: 10.1073/pnas.1908576116
106. Bashant KR, Aponte AM, Randazzo D, Rezvan Sangsari P, Wood AJ, Bibby JA, et al. Proteomic, biomechanical and functional analyses define neutrophil heterogeneity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):209-218. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218338
107. Scapini P, Marini O, Tecchio C, Cassatella MA. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol Rev.* 2016;273(1):48-60. doi: 10.1111/imr.12448
108. Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(2):177-191. doi: 10.1038/s41423-021-00832-3
109. Midgley A, Beresford MW. Increased expression of low density granulocytes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients correlates with disease activity. *Lupus.* 2016;25(4):407-411. doi: 10.1177/0961203315608959
110. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, Joshi AA, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight.* 2018;3(8):e99276. doi: 10.1172/jci.insight.99276
111. Coit P, Yalavarthi S, Ognenovski M, Zhao W, Hasni S, Wren JD, et al. Epigenome profiling reveals significant DNA demethylation of interferon signature genes in lupus neutrophils. *J Autoimmun.* 2015;58:59-66. doi: 10.1016/j.jaut.2015.01.004
112. Rahman S, Sagar D, Hanna RN, Lightfoot YL, Mistry P, Casey KA, et al. Low-density granulocytes activate T cells and demonstrate a non-suppressive role in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):957-966. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214620
113. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011;187(1):538-552. doi: 10.4049/jimmunol.1100450
114. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, Thacker SG, Anderson M, Sandy AR, et al. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. *J Immunol.* 2010;184(6):3284-3297. doi: 10.4049/jimmunol.0902199
115. van der Linden M, van den Hoogen LL, Westerlaken GHA, Fritsch-Stork RDE, van Roon JAG, Radstake TRDJ, et al. Neutrophil extracellular trap release is associated with antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1228-1234. doi: 10.1093/rheumatology/key067
116. Yu Y, Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4:139. doi: 10.4172/2155-9899.1000139
117. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science.* 2017;358(6367):1202-1206. doi: 10.1126/science.aam8897
118. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Abrawi SA, Almurshedi F, Alhashmi N, et al. Loss-of-function variant in DNA-SE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2011;43(12):1186-1188. doi: 10.1038/ng.975
119. Özçakar ZB, Foster J 2nd, Diaz-Horta O, Kasapcopur O, Fan YS, Yalçinkaya F, et al. DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2183-2189. doi: 10.1002/art.38010
120. Han DSC, Lo YMD. The nexus of cfDNA and nuclease biology. *Trends Genet.* 2021;37(8):758-770. doi: 10.1016/j.tig.2021.04.005
121. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, Wenzel J, Bald T, Zahn Z, et al. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing. *Immunity.* 2013;39(3):482-495. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.004
122. Chauhan SK, Rai R, Singh VV, Rai M, Rai G. Differential clearance mechanisms, neutrophil extracellular trap degradation and phagocytosis, are operative in systemic lupus erythematosus patients with distinct autoantibody specificities. *Immunol Lett.* 2015;168(2):254-259. doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.016
123. Antiochos B, Trejo-Zambrano D, Fenaroli P, Rosenberg A, Baer A, Garg A, et al. The DNA sensors AIM2 and IFI16 are SLE autoantigens that bind neutrophil extracellular traps. *Elife.* 2022;11:e72103. doi: 10.7554/eLife.72103
124. Apel F, Andreeva L, Knackstedt LS, Streeck R, Frese CK, Goosmann C, et al. The cytosolic DNA sensor cGAS recognizes neutrophil extracellular traps. *Sci Signal.* 2021;14(673):eaax7942. doi: 10.1126/scisignal.aax7942
125. Tumurkhuu G, Chen S, Montano EN, Ercan Laguna D, De Los Santos G, Yu M, et al. Oxidative DNA damage accelerates skin inflammation in pristane-induced lupus model. *Front Immunol.* 2020;11:554725. doi: 10.3389/fimmu.2020.554725
126. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра;2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra;2004 (In Russ.)].
127. 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
128. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18005. doi: 10.1038/nrdp.2018.5
129. Ambati A, Zuo Y, Knight JS. An update on inflammation in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(2):89-97. doi: 10.1097/BOR.0000000000000926
130. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):347-362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w
131. Knight JS, Meng H, Coit P, Yalavarthi S, Sule G, Gandhi AA, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight.* 2017;2(18):e93897. doi: 10.1172/jci.insight.93897
132. Massberg S, Gahl L, von Brühl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010;16(8):887-896. doi: 10.1038/nm.2184
133. van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, van Roon JA, Radstake TR. Low-density granulocytes are increased in antiphospholipid



- syndrome and are associated with anti- $\beta 2$  –glycoprotein I antibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1320–1321. doi: 10.1002/art.39576
134. van den Hoogen LL, van der Linden M, Meyaard L, Fritsch-Stork RDE, van Roon JA, Radstake TR. Neutrophil extracellular traps and low-density granulocytes are associated with the interferon signature in systemic lupus erythematosus, but not in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):e135. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215781
  135. Leffler J, Stojanovich L, Shoenfeld Y, Bogdanovic G, Hesselstrand R, Blom AM. Degradation of neutrophil extracellular traps is decreased in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):66–70.
  136. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2990–3003. doi: 10.1002/art.39247
  137. Zha C, Zhang W, Gao F, Xu J, Jia R, Cai J, et al. Anti- $\beta 2$ GPI/ $\beta 2$ GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation. *Neuropharmacology.* 2018;138:140–150. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.001
  138. Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA, et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000134. doi: 10.1136/lupus-2015-000134
  139. Reshetnyak T, Nurbayeva K, Ptashnik I, Kudriaeva A, Belogurov A Jr, Lila A, et al. Markers of NETosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210
  140. Stoimenou M, Tzoros G, Skendros P, Chrysanthopoulou A. Methods for the assessment of NET formation: From neutrophil biology to translational research. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15823. doi: 10.3390/ijms232415823
  141. Hanata N, Ota M, Tsuchida Y, Nagafuchi Y, Okamura T, Shoda H, et al. Serum extracellular traps associate with the activation of myeloid cells in SLE patients with the low level of anti-DNA antibodies. *Sci Rep.* 2022;12(1):18397. doi: 10.1038/s41598-022-23076-1
  142. Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, Vaglio A, Pratesi F, Santucci L, et al. Neutrophil extracellular traps profiles in patients with incident systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2020;47(3):377–386. doi: 10.3899/jrheum.181232
  143. Foret T, Dufrost V, Salomon du Mont L, Costa P, Lakomy C, Lagrange J, et al. A new pro-thrombotic mechanism of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid syndrome: Impact on activated protein C resistance. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2993–2998. doi: 10.1093/rheumatology/keab853
  144. Mazetto BM, Hounkpe BW, da Silva Saraiva S, Vieira-Dami-ani G, Dos Santos APR, Jacinto BC, et al. Association between neutrophil extracellular traps (NETs) and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2022;214:132–137. doi: 10.1016/j.thromres.2022.05.001
  145. Liu H, Li C, Shi H, Guo Y, Tang Y, Chen C, et al. Soluble LILRA3 is aberrantly expressed in antiphospholipid syndrome (APS) and is a potential marker of thrombotic APS. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4962–4974. doi: 10.1093/rheumatology/keac192
  146. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):2130–2135. doi: 10.1002/art.41460
  147. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking clinical database and repository. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1407–1414. doi: 10.1002/art.42489
  148. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: Novel markers for the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1331–1333. doi: 10.1002/art.42548
  149. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):91–101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y
  150. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102716. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102716
  151. Nakazawa D, Tomaru U, Yamamoto C, Jodo S, Ishizu A. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. *Front Immunol.* 2012;3:333. doi: 10.3389/fimmu.2012.00333
  152. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, Kojima T, Tomiyasu T, Yoshikawa N, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(7):624–629. doi: 10.1111/nep.12736
  153. Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y, et al. Increased circulating cell-free DNA in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: implications for eosinophil extracellular traps and immunothrombosis. *Front Immunol.* 2022;12:801897. doi: 10.3389/fimmu.2021.801897
  154. Grayson PC, Carmona-Rivera C, Xu L, Lim N, Gao Z, Asare AL, et al.; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Neutrophil-related gene expression and low-density granulocytes associated with disease activity and response to treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1922–1932. doi: 10.1002/art.39153
  155. Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, et al. The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1293–1298. doi: 10.1093/rheumatology/kez089
  156. Matsumoto K, Yasuoka H, Yoshimoto K, Suzuki K, Takeuchi T. Platelet CXCL4 mediates neutrophil extracellular traps formation in ANCA-associated vasculitis. *Sci Rep.* 2021;11(1):222. doi: 10.1038/s41598-020-80685-4
  157. Lelliott PM, Nishide M, Pavillon N, Okita Y, Shibahara T, Mizuno Y, et al. Cellular adhesion is a controlling factor in neutrophil extracellular trap formation induced by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Immunohorizons.* 2022;6(2):170–183. doi: 10.4049/imunohorizons.2200012
  158. Aendeker JP, Ysermans R, Busch MH, Theunissen ROMFIH, Bijmens N, Potjewijd J, et al. Assessment of longitudinal serum neutrophil extracellular trap-inducing activity in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and glomerulonephritis in a prospective cohort using a novel bio-impedance technique. *Kidney Int.* 2023;104(1):151–162. doi: 10.1016/j.kint.2023.03.029
  159. Tao M, He Y, Li L, Li Y, Liao W, Nie H, et al. Identification and validation of immune-associated NETosis subtypes and biomarkers in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2023;14:1177968. doi: 10.3389/fimmu.2023.1177968
  160. Smolen JS, Aletaha D, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
  161. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med.* 2023;388(6):529–542. doi: 10.1056/NEJMr2103726
  162. Насонов ЕИ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клиничко-иммунологический синдром: фокус



- на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):276–291. [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
163. 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
  164. 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
  165. Wang W, Peng W, Ning X. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(2):415–421. doi: 10.1111/1756-185X.13226
  166. Demoruelle MK, Bowers E, Lahey LJ, Sokolove J, Purmalek M, Seto NL, et al. Antibody responses to citrullinated and noncitrullinated antigens in the sputum of subjects with rheumatoid arthritis and subjects at risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(4):516–527. doi: 10.1002/art.40401
  167. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Méchin MC, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3541–3553. doi: 10.1002/art.22983
  168. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, Darrah E, Haque UJ, Lee DM, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra150. doi: 10.1126/scitranslmed.3006869
  169. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Moore E, Lingampalli N, Uchtenhagen H, James E, et al. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Sci Immunol*. 2017;2(10):eaag3358. doi: 10.1126/sciimmunol.aag3358
  170. Nakabo S, Ohmura K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, et al. Activated neutrophil carbamylates albumin via the release of myeloperoxidase and reactive oxygen species regardless of NETosis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):345–349. doi: 10.1080/14397595.2019.1583819
  171. Wright HL, Makki FA, Moots RJ, Edwards SW. Low-density granulocytes: Functionally distinct, immature neutrophils in rheumatoid arthritis with altered properties and defective TNF signalling. *J Leukoc Biol*. 2017;101(2):599–611. doi: 10.1189/jlb.5A0116-022R
  172. Ramanathan K, Glaser A, Lythgoe H, Ong J, Beresford MW, Midgley A, et al. Neutrophil activation signature in juvenile idiopathic arthritis indicates the presence of low-density granulocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):488–498. doi: 10.1093/rheumatology/kex441
  173. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734–1747. doi: 10.1056/NEJMr1402225
  174. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x
  175. Damoiseaux J, Vultsteke JB, Tseng CW, Platteeuw ACM, Piette Y, Shovman O, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):293–305. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.004
  176. Gao S, Zuo X, Liu D, Xiao Y, Zhu H, Zhang H, et al. The roles of neutrophil serine proteinases in idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):134. doi: 10.1186/s13075-018-1632-x
  177. Wu S, Peng W, Zhang Y, Guo J, Fu J, Wang W. Correlation of PMN elastase and PMN elastase-to-neutrophil ratio with disease activity in patients with myositis. *J Transl Med*. 2019;17(1):420. doi: 10.1186/s12967-019-02176-z
  178. Zhang S, Shen H, Shu X, Peng Q, Wang G. Abnormally increased low-density granulocytes in peripheral blood mononuclear cells are associated with interstitial lung disease in dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):122–129. doi: 10.1080/14397595.2016.1179861
  179. Seto N, Torres-Ruiz JJ, Carmona-Rivera C, Pinal-Fernandez I, Pak K, Purmalek MM, et al. Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies. *JCI Insight*. 2020;5(3):e134189. doi: 10.1172/jci.insight.134189
  180. Zhang S, Shu X, Tian X, Chen F, Lu X, Wang G. Enhanced formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps in dermatomyositis and polymyositis: A potential contributor to interstitial lung disease complications. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):134–141. doi: 10.1111/cei.12319
  181. Peng Y, Zhang S, Zhao Y, Liu Y, Yan B. Neutrophil extracellular traps may contribute to interstitial lung disease associated with anti-MDA5 autoantibody positive dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):107–115. doi: 10.1007/s10067-017-3799-y
  182. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13
  183. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y
  184. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):231–241. doi: 10.1002/art.38291
  185. Macleod T, Bridgewood C, McGanagle D. Role of neutrophil interleukin-23 spondyloarthropathy spectrum disorders. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e47–e57.
  186. van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, van Tok MN, Redlich K, Tak PP, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human  $\beta$ 2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3210–3219. doi: 10.1002/art.34600
  187. Gong Y, Zheng N, Chen SB, Xiao ZY, Wu MY, Liu Y, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1399–1406. doi: 10.1002/art.33453
  188. Sen R, Kim E, Napier RJ, Cheng E, Fernandez A, Manning ES, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as biomarkers in axial spondyloarthritis: Observational studies from the program to understand the longterm outcomes in spondyloarthritis registry. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(2):232–241. doi: 10.1002/art.42333
  189. Schön MP, Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
  190. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
  191. Wilson AS, Randall KL, Pettitt JA, Ellyard JI, Blumenthal A, Enders A, et al. Neutrophil extracellular traps and their histones promote Th17 cell differentiation directly via TLR2. *Nat Commun*. 2022;13(1):528. doi: 10.1038/s41467-022-28172-4
  192. Zhang Y, Chandra V, Riquelme Sanchez E, Dutta P, Quesada PR, Rakoski A, et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20190354. doi: 10.1084/jem.20190354

193. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621
194. Minns D, Smith KJ, Alessandrini V, Hardisty G, Melrose L, Jackson-Jones L, et al. The neutrophil antimicrobial peptide cathelicidin promotes Th17 differentiation. *Nat Commun.* 2021;12(1):1285. doi: 10.1038/s41467-021-21533-5
195. Hu SC, Yu HS, Yen FL, Lin CL, Chen GS, Lan CC. Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human  $\beta$ -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci Rep.* 2016;6:31119. doi: 10.1038/srep31119
196. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Tulusso B, Bui L, et al. Anti-LL37 Antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: New biomarkers in PsA. *Front Immunol.* 2018;9:1936. doi: 10.3389/fimmu.2018.01936
197. Papagoras C, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, Ntinopoulou M, Tsironidou V, Batsali AK, et al. IL-17A expressed on neutrophil extracellular traps promotes mesenchymal stem cell differentiation toward bone-forming cells in ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 2021;51(4):930-942. doi: 10.1002/eji.202048878
198. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):119. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3
199. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol.* 2015;37(4):413-418. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8
200. Le Joncour A, Cacoub P, Boulaftali Y, Saadoun D. Neutrophil, NETs and Behçet's disease: A review. *Clin Immunol.* 2023;250:109318. doi: 10.1016/j.clim.2023.109318
201. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum.* 1995;38(3):426-433. doi: 10.1002/art.1780380321
202. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1274-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214335
203. Safi R, Kallas R, Bardawil T, Mehanna CJ, Abbas O, Hamam R, et al. Neutrophils contribute to vasculitis by increased release of neutrophil extracellular traps in Behçet's disease. *J Dermatol Sci.* 2018;92(2):143-150. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.08.010
204. Li L, Yu X, Liu J, Wang Z, Li C, Shi J, et al. Neutrophil extracellular traps promote aberrant macrophages activation in Behçet's disease. *Front Immunol.* 2021;11:590622. doi: 10.3389/fimmu.2020.590622
205. Murad M, Low L, Davidson M, Murray PI, Rauz S, Wallace GR. Low density neutrophils are increased in patients with Behçet's disease but do not explain differences in neutrophil function. *J Inflamm (Lond).* 2022;19(1):5. doi: 10.1186/s12950-022-00302-1
206. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, Zhang D, Gao X, Wood G, et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: A review. *Curr Genomics.* 2010;11(7):519-527. doi: 10.2174/138920210793175921
207. Mistry P, Carmona-Rivera C, Ombrello AK, Hoffmann P, Seto NL, Jones A, et al. Dysregulated neutrophil responses and neutrophil extracellular trap formation and degradation in PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1825-1833. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213746
208. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370(10):921-931. doi: 10.1056/NEJMoa1307362
209. Carmona-Rivera C, Khaznadar SS, Shwin KW, Irizarry-Caro JA, O'Neil LJ, Liu Y, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 triggers adenosine-mediated NETosis and TNF production in patients with DADA2. *Blood.* 2019;134(4):395-406. doi: 10.1182/blood.2018892752
210. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
211. Бекетова ТВ, Бекетова МФ, Насонов ЕЛ. Моногенные ауто-воспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):458-465. [Beketova TV, Beketova MF, Nasonov EL. Monogenic autoinflammatory syndromes with features of systemic vasculitis: A new field of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):458-465 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-458-465
212. Patel BA, Ferrada MA, Grayson PC, Beck DB. VEXAS syndrome: An inflammatory and hematologic disease. *Semin Hematol.* 2021;58(4):201-203. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.005
213. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455
214. Bruno A, Gurnari C, Alexander T, Snowden JA, Greco R; Auto-immune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Autoimmune manifestations in VEXAS: Opportunities for integration and pitfalls to interpretation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1204-1214. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.017
215. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021;131(24):e154886. doi: 10.1172/JCI154886
216. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Анянueva ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
217. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
218. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Cremonesi G, Khan A, et al. Neutrophil activation and neutrophil extracellular traps (NETs) in COVID-19 ARDS and immunothrombosis. *Eur J Immunol.* 2023;53(1):e2250010. doi: 10.1002/eji.202250010
219. Voiriot G, Dorgham K, Bachelot G, Fajac A, Morand-Joubert L, Parizot C, et al. Identification of bronchoalveolar and blood immune-inflammatory biomarker signature associated with poor 28-day outcome in critically ill COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):9502. doi: 10.1038/s41598-022-13179-0
220. Dentone C, Vena A, Loconte M, Grillo F, Brunetti I, Barisione E, et al. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics and outcomes of invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 pneumonia in Genoa, Italy. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):353. doi: 10.1186/s12879-021-06015-9
221. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and neutrophil extracellular traps in COVID-19: immunothrombosis and beyond. *Front Immunol.* 2022;13:838011. doi: 10.3389/fimmu.2022.838011
222. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
223. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metalidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020;130(11):6151-6157. doi: 10.1172/JCI141374
224. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular

- traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
225. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
  226. Bertin D, Brodovitch A, Lopez A, Arcani R, Thomas GM, Beziane A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies associate with circulating extracellular DNA in severe COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):12523. doi: 10.1038/s41598-022-15969-y
  227. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
  228. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV, Perl A. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1313-1318. doi: 10.1002/art.37893
  229. Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, Caza TN, Clair B, Bartos A, et al. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2937-2946. doi: 10.1002/art.34502
  230. Zheng W, Warner R, Ruggeri R, Su C, Cortes C, Skoura A, et al. PF-1355, a mechanism-based myeloperoxidase inhibitor, prevents immune complex vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(2):288-298. doi: 10.1124/jpet.114.221788
  231. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Smith CK, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2199-2206. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365
  232. Knight JS, Zhao W, Luo W, Subramanian V, O'Dell AA, Yalavarthi S, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition is immunomodulatory and vasculoprotective in murine lupus. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2981-2993. doi: 10.1172/JCI67390
  233. Willis VC, Gizinski AM, Banda NK, Causey CP, Knuckley B, Cordova KN, et al. N- $\alpha$ -benzoyl-N5-(2-chloro-1-iminoethyl)-L-ornithine amide, a protein arginine deiminase inhibitor, reduces the severity of murine collagen-induced arthritis. *J Immunol*. 2011;186(7):4396-4404. doi: 10.4049/jimmunol.1001620
  234. Martinod K, Fuchs TA, Zitomersky NL, Wong SL, Demers M, Gallant M, et al. PAD4-deficiency does not affect bacteremia in polymicrobial sepsis and ameliorates endotoxemic shock. *Blood*. 2015;125(12):1948-1956. doi: 10.1182/blood-2014-07-587709
  235. Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2010;207(9):1853-1862. doi: 10.1084/jem.20100239
  236. Sulem P, Helgason H, Oddson A, Stefansson H, Gudjonsson SA, Zink F, et al. Identification of a large set of rare complete human knockouts. *Nat Genet*. 2015;47(5):448-452. doi: 10.1038/ng.3243
  237. Sørensen OE, Clemmensen SN, Dahl SL, Østergaard O, Heegaard NH, Glenthoj A, et al. Papillon-Lefèvre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4539-4548. doi: 10.1172/JCI176009
  238. Gupta AK, Giaglis S, Hasler P, Hahn S. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A. *PLoS One*. 2014;9(5):e97088. doi: 10.1371/journal.pone.0097088
  239. Macanovic M, Sinicropi D, Shak S, Baughman S, Thiru S, Lachmann PJ. The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone. *Clin Exp Immunol*. 1996;106(2):243-252. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-839.x
  240. Davis JC Jr, Manzi S, Yarboro C, Rairie J, McInnes I, Averbely D, et al. Recombinant human DNase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 1999;8(1):68-76. doi: 10.1191/096120399678847380
  241. Mutua V, Gershwin LJ. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: Potential anti-NETs therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(2):194-211. doi: 10.1007/s12016-020-08804-7
  242. Ngo ATP, Gollomp K. Building a better NET: Neutrophil extracellular trap targeted therapeutics in the treatment of infectious and inflammatory disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6:e12808. doi: 10.1002/rth2.12808
  243. Huang J, Hong W, Wan M, Zheng L. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm*. 2022;3(3):e162. doi: 10.1002/mco2.162
  244. 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
  245. 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
  246. Zhang S, Zhang Q, Wang F, Guo X, Liu T, Zhao Y, et al. Hydroxychloroquine inhibiting neutrophil extracellular trap formation alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by blocking TLR9 in mice. *Clin Immunol*. 2020;216:108461. doi: 10.1016/j.clim.2020.108461
  247. Smith CK, Vivekanandan-Giri A, Tang C, Knight JS, Mathew A, Padilla RL, et al. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2532-2544. doi: 10.1002/art.38703
  248. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. doi: 10.1038/s41467-019-09801-x
  249. Wan T, Zhao Y, Fan F, Hu R, Jin X. Dexamethasone inhibits *S. aureus*-induced neutrophil extracellular pathogen-killing mechanism, possibly through Toll-like receptor regulation. *Front Immunol*. 2017;8:60. doi: 10.3389/fimmu.2017.00060
  250. Li YW, Chen SX, Yang Y, Zhang ZH, Zhou WB, Huang YN, et al. Colchicine inhibits NETs and alleviates cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Jul 28. doi: 10.1007/s10557-022-07326-y
  251. Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e018993. doi: 10.1161/JAHA.120.018993
  252. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
  253. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl Res*. 2017;183:87-103. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.003
  254. Ohya A, Osada A, Kawaguchi H, Kurata I, Nishiyama T, Iwai T, et al. Specific increase in joint neutrophil extracellular



- traps and its relation to interleukin 6 in autoimmune arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7633. doi: 10.3390/ijms22147633
255. Pérez-Sánchez C, Ruiz-Limón P, Aguirre MA, Jiménez-Gómez Y, Arias-de la Rosa I, Ábalos-Aguilera MC, et al. Diagnostic potential of NETosis-derived products for disease activity, atherosclerosis and therapeutic effectiveness in rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun.* 2017;82:31-40. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.007
  256. Ruiz-Limon P, Ladehesa-Pineda ML, Castro-Villegas MDC, Abalos-Aguilera MDC, Lopez-Medina C, Lopez-Pedraza C, et al. Enhanced NETosis generation in radiographic axial spondyloarthritis: Utility as biomarker for disease activity and anti-TNF- $\alpha$  therapy effectiveness. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):54. doi: 10.1186/s12929-020-00634-1
  257. Gomes T, Várady CBS, Lourenço AL, Mizurini DM, Rondon AMR, Leal AC, et al. IL-1 $\beta$  blockade attenuates thrombosis in a neutrophil extracellular trap-dependent breast cancer model. *Front Immunol.* 2019;10:2088. doi: 10.3389/fimmu.2019.02088
  258. Liberale L, Holy EW, Akhmedov A, Bonetti NR, Nietlispach F, Matter CM, et al. Interleukin-1 $\beta$  mediates arterial thrombus formation via NET-associated tissue factor. *J Clin Med.* 2019;8(12):2072. doi: 10.3390/jcm8122072
  259. van Bijnen ST, Wouters D, van Mierlo GJ, Muus P, Zeerleder S. Neutrophil activation and nucleosomes as markers of systemic inflammation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Effects of eculizumab. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2004-2011. doi: 10.1111/jth.13125
  260. Chokesuwattanaskul S, Fresneda Alarcon M, Mangalakumaran S, Grosman R, Cross AL, Chapman EA, et al. Metabolic profiling of rheumatoid arthritis neutrophils reveals altered energy metabolism that is not affected by JAK inhibition. *Metabolites.* 2022;12:650. doi: 10.3390/metabo12070650
  261. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 2018;10(436):eaan8292. doi: 10.1126/scitranslmed.aan8292
  262. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(7):402-13. doi: 10.1038/nrneph.2016.71

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

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

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

**Алексанкин А.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

**Рубцов Ю.П.** ORCID: <https://orcid.org/000-0001-9175-3013>



# Новые классификационные критерии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов ACR/EULAR 2022

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  
ФГАУ ВО «Московский политехнический университет»  
107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

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

**Контакты:** Бекетова Татьяна Валентиновна, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)  
**Contacts:** Tatiana Beketova, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

Поступила 21.06.2023

Принята 18.09.2023

Важным этапом в развитии учения о системных васкулитах (СВ) в 2022 г. стали новые классификационные критерии СВ, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), предложенные экспертами Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology). На основании анализа крупных международных когорт были пересмотрены критерии гранулематоза с полиангиитом и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, а также впервые предложены классификационные критерии микроскопического полиангиита. Обсуждается история создания классификационных критериев АНЦА-СВ за последние три десятилетия, рассматриваются их ограничения. Следует принимать во внимание, что критерии ACR/EULAR 2022 г. разрабатывались для создания однородных групп пациентов в научных исследованиях и не могут широко применяться в клинической практике для диагностики различных нозологических форм АНЦА-СВ — прежде всего на ранней стадии заболевания, при поражении одного органа (например, почек). По-прежнему решающее значение в диагностике АНЦА-СВ принадлежит детальному клиническому анализу течения заболевания и подробному обследованию пациентов с выявлением патогномичных признаков, в том числе асимптомных.

**Ключевые слова:** системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, классификационные критерии

**Для цитирования:** Бекетова Т.В. Новые классификационные критерии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов ACR/EULAR 2022. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):531–536.

## NEW ACR/EULAR 2022 CLASSIFICATION CRITERIA FOR ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

Tatiana V. Beketova

The new 2022 classification criteria for antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis (AAV), proposed by the American College of Rheumatology (ACR) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), was an important stage in the development of the doctrine of systemic vasculitis. Based on the analysis of large international cohorts, the criteria for granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis were revised, and classification criteria for microscopic polyangiitis were proposed for the first time. The creation's history of the AAV classification criteria is discussed over the past three decades, and their limitations are considered. It should be noted, the ACR/EULAR 2022 criteria were developed for creating homogeneous groups of patients for scientific studies and cannot be widely used in clinical practice for the various AAV nosological forms diagnosis, primarily at early stage of the disease or mono organ damage (for example, kidneys). As before, decisive importance in AAV diagnosis belong to a detailed clinical analysis and a complete examination of patients to identify pathognomonic symptoms, including asymptomatic ones.

**Key words:** systemic vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, classification criteria

**For citation:** Beketova TV. New ACR/EULAR 2022 classification criteria for ANCA-associated vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):531–536 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2023-531-536

Системные васкулиты (СВ) — группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммунновоспалительных реакций. В соответствии с современной международной классификацией и номенклатурой СВ, одобренной ведущими экспертами мира на Согласительной конференции в Чэпел Хилл (Chapel Hill, USA) в 2012 г. [1], васкулиты мелких сосудов включают группу СВ, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), которая представлена тремя нозологическими формами: гранулематозом

с полиангиитом (ГПА), эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА), — определения которых приведены в таблице 1.

До последнего времени существовали только классификационные критерии ГПА и ЭГПА, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) в 1990 г. (табл. 2) [2, 3]. Критерии МПА отсутствовали, в связи с чем прижизненная диагностика МПА и его дифференциальный диагноз с другими нозологическими формами АНЦА-СВ оставались актуальной проблемой.

Классификационные критерии ACR 1990 для ГПА [2] были разработаны

**Таблица 1. Определения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов [1]**

| Термины                                                                          | Определения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЦА-ассоциированный системный васкулит (АНЦА-СВ)                                | Некротизирующий васкулит с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), ассоциированный с АНЦА со специфичностью к МПО или ПР-3.                                                                                                                                                                       |
| Микроскопический полиангиит                                                      | Некротизирующий васкулит с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол). Могут поражаться артерии мелкого и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего раис-иммунного (малоиммунного) гломерулонефрита с «полунуниями». Часто присоединяется геморрагический альвеолит. Отсутствует гранулематозное воспаление. |
| Гранулематоз с полиангиитом (устаревшее – гранулематоз Вегенера)                 | Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий раис-иммунный (малоиммунный) гломерулонефрит с «полунуниями».                                                                                           |
| Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (устаревшее – синдром Черджа – Стросс) | Эозинофильное и гранулематозное воспаление с частым вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. Ассоциируется с бронхиальной астмой и эозинофилией. АНЦА наиболее часто определяются при наличии гломерулонефрита.                                                                                                                           |

**Примечание:** АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; МПО – миелопероксидаза; ПР-3 – протеиназа-3

**Таблица 2. Классификационные критерии ACR 1990 для гранулематоза с полиангиитом и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом**

| Нозологические формы                                         | Критерии                                                  | Характеристики                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гранулематоз Вегенера или ГПА [2]                            | 1. Воспаление слизистой полости носа и рта                | Гнойные, кровянистые выделения из носа; язвы в полости рта; кровянистые корки; хронический синусит |
|                                                              | 2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании | Узелки, инфильтраты, полости в легких                                                              |
|                                                              | 3. Изменения мочи                                         | Гематурия (>5 эритроцитов в поле зрения), эритроцитарные цилиндры в осадке мочи                    |
|                                                              | 4. Данные биопсии                                         | Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве |
| <b>Требуется наличие не менее двух из четырех признаков</b>  |                                                           |                                                                                                    |
| Синдром Черджа – Стросс или ЭГПА [3]                         | 1. Бронхиальная астма                                     | Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе                                                  |
|                                                              | 2. Эозинофилия                                            | Эозинофилия свыше 10% от общего количества лейкоцитов                                              |
|                                                              | 3. Моно- или полинейропатия                               | Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок         |
|                                                              | 4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов      | Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании    |
|                                                              | 5. Патология гайморовых пазух                             | Боль или рентгенологические изменения                                                              |
|                                                              | 6. Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии        | Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве                                                |
| <b>Требуется наличие не менее четырех из шести признаков</b> |                                                           |                                                                                                    |

**Примечание:** ГПА – гранулематоз с полиангиитом; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

в результате сравнения 85 больных ГПА и 722 пациентов с другими ревматическими заболеваниями, но не учитывали гиперпродукцию АНЦА и существование такой нозологической формы, как МПА. Классификационные критерии ACR 1990 для ЭГПА [3] также создавались без учета АНЦА.

В дальнейшем, в процессе совершенствования диагностики АНЦА-СВ, был предложен ряд инструментов, позволяющих выделить клинические эквиваленты патологических процессов, обусловленных некротизирующим васкулитом или гранулематозным воспалением, разграничив ГПА и МПА. К ним относятся так называемые «суррогатные» критерии гранулематоза и васкулита [4] и «тройные» критерии [5], представленные в таблице 3. Отсутствие критериев гранулематоза (0 баллов) при наличии критериев васкулита (1–3 балла) является ключевым отличием МПА от других форм АНЦА-СВ. Основным отличительным признаком МПА от узелкового полиартериита являются свойственный МПА раис-иммунный (малоиммунный)

гломерулонефрит (ГН) с полунуниями и васкулит с вовлечением артериол, венул или капилляров, тогда как узелковый полиартериит ограничивается поражением средних сосудов и не сопровождается ГН [6].

«Суррогатные» и «тройные» критерии по-прежнему не учитывали АНЦА и их эпитопную специфичность. В то время как у большинства пациентов с ГПА выявляют АНЦА к протеиназе-3 (ПР3), дающие при непрямой иммунофлуоресценции цитоплазматический тип свечения, у пациентов с МПА примерно с одинаковой частотой выявляют антитела к ПР3 или АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО), вызывающие другой тип свечения – перинуклеарный [7]. При ЭГПА АНЦА присутствуют примерно в половине случаев, и это всегда антитела к МПО. В зависимости от нозологической принадлежности и специфичности АНЦА наблюдаются различия спектра клинических проявлений, прогноза и ответа на патогенетическую терапию циклофосфаном и ритуксимабом [7, 8].

**Таблица 3.** «Суррогатные» и «тройные» критерии васкулита и гранулематоза, предложенные для дифференциальной диагностики гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита

| Критерии                   | Критерии гранулематоза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Критерии васкулита                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| «Суррогатные» критерии [4] | 1. Гранулематозное воспаление при биопсии.<br>2. Стойкие (более 1 месяца) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит.<br>3. Поражение ЛОР-органов, глаз:<br>– полиповидное утолщение слизистой придаточных пазух носа, мастоидит (длительностью не менее 3 месяцев);<br>– перфорация носовой перегородки, деструктивный синусит;<br>– подскладочный стеноз гортани, трахеи;<br>– псевдотумор орбиты. | 1. Гломерулонефрит:<br>– гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией,<br>– гистологическая картина фокального сегментарного раусі-иммунного (малоиммунного) гломерулонефрита с полулуниями.<br>2. Экстраренальный васкулит:<br>– кожный васкулит;<br>– эписклерит;<br>– множественный мононеврит. |
|                            | Максимально – 3 балла                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Максимально – 2 балла                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| «Тройные» критерии [5]     | 1. Поражение верхних дыхательных путей.<br>2. Узлы в легких.<br>3. Перiorбитальная гранулема.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1. Креатинин сыворотки крови >125 ммоль/л.<br>2. Гематурия или протеинурия.<br>3. Альвеолярное кровотечение.                                                                                                                                                                                             |
|                            | Максимально – 3 балла                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Максимально – 3 балла                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

При АНЦА-СВ возможно моноорганное поражение — в частности, почек, что характеризуется гистологической картиной фокального сегментарного раусі-иммунного (малоиммунного) ГН с полулуниями и клинически нередко сопровождается быстро прогрессирующим течением ГН со снижением фильтрационной функции почки более чем на 50% за период менее 3 месяцев [9]. Необходимо отметить, что АНЦА могут отсутствовать в сыворотке крови пациентов с раусі-иммунным ГН с полулуниями; доля таких случаев может варьировать от 6% до 20% (так называемый АНЦА-негативный АНЦА-ГН) [9–11]. В большинстве случаев раусі-иммунный ГН является проявлением АНЦА-СВ и нередко рассматривается как его синоним [11]. АНЦА-негативные варианты составляют примерно половину случаев ЭГПА. При локальной форме ГПА, ограниченной поражением респираторного тракта или глаз, также могут наблюдаться АНЦА-негативные случаи (17–46%) [12], требующие проведения подробного дифференциально-диагностического поиска, в том числе с исключением IgG4-связанного заболевания [13], злокачественных новообразований.

Таким образом, на протяжении длительного времени существовала значительная потребность в разработке критериев МПА и пересмотре несовершенных классификационных критериев АCR 1990, чувствительность которых заметно снижалась по мере расширения представлений об АНЦА-СВ [14]. Это создавало сложности для проведения научных исследований, тормозило изучение клинико-иммунологических вариантов АНЦА-СВ и внедрение перспективных стратегий фармакотерапии.

Обсуждалось, что современные критерии должны непременно включать исследование в сыворотке крови АНЦА с учетом специфичности антител, а также результаты широко применяемых для диагностики СВ компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии [15, 16]. Важной задачей оставалась разработка классификационных критериев для МПА.

В отличие от ранних классификационных критериев СВ 1990 г., создававшихся путем сбора ретроспективных данных из карт пациентов без признаков и симптомов заболевания в момент постановки диагноза, новые классификационные критерии планировались на основании

проспективных данных пациентов с впервые диагностированным АНЦА-СВ, что позволило бы повысить чувствительность разрабатываемых инструментов при их использовании в качестве критериев включения в клинические испытания у пациентов на ранних стадиях заболевания.

С 2010 по 2017 г. под эгидой АCR и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) было проведено масштабное международное наблюдательное исследование DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis) по разработке диагностических и классификационных критериев АНЦА-СВ, включая ГПА, ЭГПА и МПА, а также узелкового полиартериита, гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу. Был проведен анализ 6991 пациента, в работе приняли участие 136 центров из 32 стран. Чтобы усилить актуальность новых критериев, исследовательские центры и эксперты-рецензенты были приглашены из широкого круга стран и различных медицинских специальностей. К недостаткам исследования относят тот факт, что большинство пациентов наблюдались в отделениях ревматологии или нефрологии университетских клиник, что могло приводить к некоторой предвзятости оценок.

Исследование DCVAS включало 5 этапов: идентификацию признаков заболевания с использованием консенсусной методологии; проспективную регистрацию признаков заболевания при его диагностике; уменьшение числа оцениваемых признаков после анализа полученных данных; рассмотрение экспертной комиссией случаев для определения эталонного диагноза; получение балльной оценки вероятности классификации заболеваний с последующей проверкой характеристик в независимом наборе исследуемых случаев и случаев из группы сравнения.

Выборка для разработки классификационных критериев ГПА состояла из 578 больных ГПА и 652 пациентов с другими ревматическими заболеваниями из группы сравнения. Проверочная выборка для оценки критериев включила 146 больных ГПА и 161 пациента с другими ревматическими заболеваниями из группы сравнения. Из 91 оцениваемого критерия регрессионный анализ выявил 26 признаков, характерных для диагноза ГПА,

**Таблица 4. Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом ACR/EULAR 2022 [17]**

| Критерии                                                                                                                                                    | Баллы     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Клинические критерии                                                                                                                                        |           |
| 1. Наличие кровянистых выделений из носа, язвы, корки, заложенность носа или дефект/перфорация носовой перегородки                                          | +3 балла  |
| 2. Поражение хрящей (воспаление хрящей носа или ушных раковин, осиплость голоса, стридор, седловидная деформация носа или эндобронхиальное поражение)       | +2 балла  |
| 3. Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость                                                                                                               | +1 балл   |
| Данные лабораторного, инструментального, гистологического исследования                                                                                      |           |
| 4. Наличие цитоплазматического свечения АНЦА или антител к протеиназе-3                                                                                     | +5 баллов |
| 5. Выявление узелков в легких, объемных образований или полостей при инструментальном исследовании грудной клетки                                           | +2 балла  |
| 6. Наличие гранул или гигантских многоядерных клеток по данным биопсии                                                                                      | +2 балла  |
| 7. Выявление признаков воспаления или утолщения слизистой носа и/или придаточных пазух носа при инструментальном исследовании                               | +1 балл   |
| 8. Раусі-иммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки                                                                                                   | +1 балл   |
| 9. Наличие перинуклеарного свечения АНЦА или антител к миелопероксидазе                                                                                     | –1 балл   |
| 10. Количество эозинофилов в крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$                                                                                            | –4 балла  |
| <b>При сумме баллов <math>\geq 5</math> заболевание можно классифицировать как гранулематоз с полиангиитом с чувствительностью 93% и специфичностью 94%</b> |           |

**Примечание:** АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

**Таблица 5. Классификационные критерии микроскопического полиангиита ACR/EULAR 2022 [18]**

| Критерии                                                                                                                                                    | Баллы     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Клинические критерии                                                                                                                                        |           |
| 1. Наличие кровянистых выделений из носа, язвы, корки, заложенность носа или дефект/перфорация носовой перегородки                                          | –3 балла  |
| Данные лабораторного, инструментального, гистологического исследования                                                                                      |           |
| 2. Наличие перинуклеарного свечения АНЦА или антител к миелопероксидазе                                                                                     | +6 баллов |
| 3. Раусі-иммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки                                                                                                   | +3 балла  |
| 4. Фиброз или интерстициальное поражение легких, наблюдавшиеся при инструментальном исследовании грудной клетки                                             | +3 балла  |
| 5. Признаки поражения верхних дыхательных путей                                                                                                             | –3 балла  |
| 6. Наличие цитоплазматического свечения АНЦА или антител к протеиназе-3                                                                                     | –1 балл   |
| 7. Количество эозинофилов в крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$                                                                                             | –4 балла  |
| <b>При сумме баллов <math>\geq 5</math> заболевание можно классифицировать как микроскопический полиангиит с чувствительностью 91% и специфичностью 94%</b> |           |

**Примечание:** АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

10 из которых были утверждены в качестве критериев (табл. 4) [17].

Наиболее весомым из критериев ГПА (+5 баллов) стало наличие цитоплазматического свечения АНЦА или антител к ПРЗ. К клиническим критериям отнесены: поражение верхних дыхательных путей с наличием кровянистых выделений из носа, изъязвлений, корок, заложенности носа или дефекта/перфорации носовой перегородки (+3 балла); поражение хрящевой ткани с воспалением хрящей носа или ушных раковин, осиплостью голоса или стридором, седловидной деформацией носа, эндобронхитом (+2 балла); поражение органа слуха с кондуктивной или нейросенсорной тугоухостью (+1 балл). Лабораторные и инструментальные критерии ГПА дополнили: узелки в легких, объемные образования или полости, обнаруженные при инструментальном исследовании грудной клетки (+2 балла); наличие гранул или гигантских многоядерных клеток по данным биопсии (+2 балла); признаки воспаления или утолщения слизистой носа и/или придаточных пазух носа,

наблюдавшиеся при инструментальном исследовании (+1 балл); раусі-иммунный ГН по данным биопсии почки (+1 балл). К признакам с отрицательной коннотацией были отнесены: наличие перинуклеарного свечения АНЦА или антител к МПО (–1 балл); эозинофилия крови  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  (–4 балла). При сумме баллов  $\geq 5$  заболевание предложено классифицировать как ГПА. Чувствительность критериев ACR/EULAR 2022 для ГПА составила 93% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 87–96%), специфичность – 94% (95% ДИ: 89–97%).

При разработке классификационных критериев МПА выборка включила 149 больных МПА и 408 пациентов с другими ревматическими заболеваниями из группы сравнения. Проверочная выборка для оценки критериев включала 142 пациента с МПА, а также 414 пациентов с другими ревматическими заболеваниями из группы сравнения. Среди 91 оцениваемого критерия регрессионный анализ выявил 10 признаков, наиболее характерных для диагноза МПА, 6 из которых в итоге были утверждены в качестве критериев (табл. 5) [18].



**Таблица 6. Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом ACR/EULAR 2022 [19]**

| Критерии                                                                                                                                                                  | Баллы     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Клинические критерии                                                                                                                                                      |           |
| 1. Обструктивное поражение органов дыхания                                                                                                                                | +3 балла  |
| 2. Наличие полипов в полости носа                                                                                                                                         | +3 балла  |
| 3. Множественный моноеврит/моторная невропатия, не связанные с радикулопатией                                                                                             | +1 балл   |
| Данные лабораторного, инструментального, гистологического исследования                                                                                                    |           |
| 4. Количество эозинофилов в крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$                                                                                                           | +5 баллов |
| 5. По данным биопсии периваскулярное воспаление, преимущественно эозинофильное                                                                                            | +2 балла  |
| 6. Наличие цитоплазматического свечения АНЦА или антител к протеиназе-3                                                                                                   | –3 балла  |
| 7. Гематурия                                                                                                                                                              | –1 балл   |
| <b>При сумме баллов <math>\geq 6</math> заболевание можно классифицировать как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом с чувствительностью 85% и специфичностью 99%</b> |           |

**Примечание:** АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Ключевыми критериями МПА стали лабораторные и инструментальные: наличие перинуклеарного свечения АНЦА или антител к МПО (+6 баллов); картина рауси-иммунного ГН по данным биопсии почки (+3 балла); фиброз или интерстициальное поражение легких, выявленные при инструментальном исследовании (+3 балла). Единственному клиническому критерию МПА (наличие кровянистых выделений из носа, язвы, корки, заложенности носа или дефекта/перфорации носовой перегородки) было присвоено отрицательное значение (–3 балла), как и инструментальным признакам поражения верхних дыхательных путей (–3 балла). Лабораторные критерии с отрицательной коннотацией включили: наличие цитоплазматического свечения АНЦА или антител к ПРЗ (–1 балл) и эозинофилию крови  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  (–4 балла). При сумме баллов  $\geq 5$  заболевание можно классифицировать как МПА. Чувствительность критериев ACR/EULAR 2022 для МПА составила 91% (95% ДИ: 85–95%), специфичность – 94% (95% ДИ: 92–96%).

Выборку для разработки классификационных критериев ЭГПА составили 107 больных ГПА и 450 пациентов с другими ревматическими заболеваниями из группы сравнения. Проверочная выборка для оценки критериев включила 119 больных ГПА и 437 пациентов с другими ревматическими заболеваниями из группы сравнения. Из 91 оцениваемого критерия регрессионный анализ выявил 11 признаков, характерных для диагноза ГПА, 7 из которых были утверждены в качестве критериев (табл. 6) [19].

Наиболее весомым критерием ЭГПА является эозинофилия крови  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  (+5 баллов). В число клинических критериев вошло обструктивное поражение органов дыхания (+3 балла); наличие полипов в полости носа (+3 балла); множественный моноеврит или моторная невропатия, не связанные с радикулопатией (+1 балл). В качестве отдельного критерия учитываются также гистологические признаки преимущественно эозинофильного периваскулярного воспаления по данным биопсии (+2 балла). Отрицательными критериями были признаны: наличие цитоплазматического свечения АНЦА или антител к ПРЗ (–3 балла); гематурия (–1 балл). Для подтверждения диагноза ЭГПА требуется сумма баллов  $\geq 6$ . Чувствительность критериев ACR/EULAR 2022 для ЭГПА составила 85% (95% ДИ: 77–91%), специфичность – 99% (95% ДИ: 98–100%).

Рассматривая критерии ACR/EULAR 2022 [17–19], следует отметить их ограничения для использования при АНЦА-негативных вариантах АНЦА-СВ, моноор-

ганном поражении, в случаях невозможности выполнения морфологического исследования (например, в связи с тяжестью состояния пациента или риском опасных осложнений манипуляции), а также на ранней стадии заболевания, когда различия между отдельными нозологическими формами АНЦА-СВ могут быть не очевидны. Так, появление клинических эквивалентов гранулематозного воспаления в респираторных органах при ГПА может быть значительно отсрочено [20], а в редких случаях ЭГПА эозинофилия в циркулирующей крови не определяется, несмотря на выраженную тканевую эозинофилию. У таких пациентов при установлении диагноза предложено использование термина АНЦА-СВ [6], который включен в Международную классификацию болезней 11-го пересмотра под кодом 4A44A.

Несмотря на то, что клинические признаки АНЦА-СВ, тестированные при разработке критериев, у взрослых и детей существенно не различаются, эксперты рекомендуют применять данные критерии у детей с осторожностью.

Несомненно, критерии ACR/EULAR 2022 стали важным этапом в развитии учения о СВ. Вместе с тем следует принимать во внимание, что они были разработаны для создания однородных групп пациентов в научных исследованиях и не могут широко применяться в клинической практике для диагностики различных нозологических форм АНЦА-СВ, прежде всего на ранней стадии заболевания, при поражении одного органа (например, почек). Диагноз АНЦА-СВ должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Положительные результаты биопсии играют существенную роль в подтверждении диагноза заболевания, но прижизненное патоморфологическое исследование в ряде случаев может быть малоинформативным или невыполнимым. Решающее значение в диагностике АНЦА-СВ по-прежнему принадлежит детальному клиническому анализу течения заболевания и подробному обследованию пациентов с выявлением патогномичных признаков, в том числе асимптомных.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1): 1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101-1107. doi: 10.1002/art.1780330807
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg – Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094-1100. doi: 10.1002/art.1780330806
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222-227. doi: 10.1136/ard.2006.054593
- Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillevin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2181-2190. doi: 10.1093/rheumatology/keq244
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-192. doi: 10.1002/art.1780370206
- Schönermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(2):178-184. doi: 10.1093/rheumatology/40.2.178
- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1166-1169. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073
- Syed R, Rehman A, Valecha G, El-Sayegh S. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis: An ANCA-associated vasculitis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:402826. doi: 10.1155/2015/402826
- Бекетова ТВ, Фролова НФ, Столяревич ЕС, Волков МЮ, Котенко ОН, Александрова ЕН. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный пауци-иммунный гломерулонефрит. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):543-552. [Beketova TV, Frolova NF, Stolyarevich ES, Volkov MY, Kotenko ON, Aleksandrova EN. Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis: In the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):543-552 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-543-552
- Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, Beauvils H, Mahr A, Guillevin L, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: Histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(7):1392-1399. doi: 10.1093/ndt/gfh830
- Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA, et al.; WGET Research Group. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007;120(7):643.e9-643.e14. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016
- Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: What a hematologist needs to know. *Haematologica.* 2019;104(3):444-455. doi: 10.3324/haematol.2018.205526
- Seeliger B, Sznajd J, Robson JC, Judge A, Craven A, Grayson PC, et al. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(7):1154-1161. doi: 10.1093/rheumatology/kex075
- Watts RA, Suppiah R, Merkel PA, Luqmani R. Systemic vasculitis – Is it time to reclassify? *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):643-645. doi: 10.1093/rheumatology/keq229
- Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1744-1750. doi: 10.1136/ard.2009.119032
- Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):393-399. doi: 10.1002/art.41986
- Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):400-406. doi: 10.1002/art.41983
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):386-392. doi: 10.1002/art.41982
- Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(6):19-28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):19-28 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288

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

# Частота и течение COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)

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

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 07.08.2023  
Принята 18.09.2023

**Цель исследования** — изучить частоту и тяжесть перенесенного COVID-19 в когорте пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. **Материал и методы.** В исследование были отобраны содержащие информацию о наличии или отсутствии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) истории болезни 6911 пациентов с иммуновоспалительными РЗ (ИВРЗ) и 362 больных остеоартритом (ОА), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 21 сентября 2021 г. по 28 апреля 2023 г.

**Результаты.** Частота COVID-19 при анализируемых ИВРЗ оказалась статистически значимо выше по сравнению с таковой при ОА ( $p < 0,001$ ). Для всех включенных в анализ нозологий характерно увеличение риска заболеваемости COVID-19 при сопоставлении с ОА в 2,7–6,3 раза. Пациентам с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом, микрокристаллическими артритами, болезнью Шегрена, системной склеродермией, системной красной волчанкой и АНЦА-ассоциированными васкулитами статистически значимо чаще ( $p < 0,02$ ) проводилась терапия COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Для пациентов с этими нозологиями характерно увеличение риска потребности в лечении по поводу COVID-19 в 1,9–3,7 раза в сравнении с пациентами с ОА. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами потребность в госпитализации при развитии COVID-19 оказалось статистически значимо выше по сравнению с больными ОА ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,007$  и  $p = 0,024$  соответственно). Для указанных трех групп характерно нарастание риска госпитализаций в 4,3–4,7 раза. Кроме того, для больных ИВРЗ пожилого и старческого возраста характерен нарастающий риск потребности в лечении, госпитализации и назначении генно-инженерных биологических препаратов или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов по поводу COVID-19.

**Заключение.** Согласно полученным результатам, проблема COVID-19 является значимой для пациентов с РЗ, что диктует необходимость проведения исследований по вакцинопрофилактике этой инфекции у данной категории больных.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, COVID-19, эпидемиология, заболеваемость, воспалительные заболевания суставов, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты

**Для цитирования:** Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Частота и течение COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):537–544.

## FREQUENCY AND COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES (ACCORDING TO THE DATA OF V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY)

Aleksandr N. Kulikov, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov

**The aim** of the study was to assess frequency and severity of COVID-19 in patients with rheumatic diseases (RD) who were on inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

**Patients and methods.** The study included information on the presence or absence of COVID-19 in the medical history of 6911 patients with immunoinflammatory RD (IIRD) and 362 patients with osteoarthritis (OA) who were on inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from September 21, 2021 to April 28, 2023.

**Results.** The incidence of COVID-19 in the analyzed IIRD was significantly higher compared to OA ( $p < 0.001$ ). All IIRD included in the analysis are characterized by an increased risk of COVID-19 incidence when compared with OA by 2.7–6.3 times. Patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, microcrystalline arthritis, Sjögren's disease, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and ANCA-associated vasculitis were significantly more likely ( $p < 0.02$ ) to receive COVID-19 therapy compared with the control group. Patients with these diseases are characterized by an increased risk of treatment for COVID-19 by 1.9–3.7 times compared with OA. Also, patients with inflammatory joint diseases (IJD), connective tissue diseases (CTDs) and systemic vasculitis (SV) were hospitalized with COVID-19 more often than patients with OA ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.007$  and  $p = 0.024$ , respectively). Patients with IJD, CTDs and SV are characterized by an increased risk of hospitalization with COVID-19 by 4.3–4.7 times compared with OA. In addition, elderly patients with IIRD are characterized by an increasing risk of treatment, hospitalization and use of biologics or targeted synthetic disease-modifying drugs for COVID-19.

**Conclusion.** According to the results obtained, the problem of COVID-19 is significant for patients with RD, which dictates need for further research on vaccination against SARS-CoV-2 among this cohort of patients.

**Key words:** immuno-inflammatory rheumatic diseases, COVID-19, epidemiology, morbidity, inflammatory joint diseases, connective tissue diseases, systemic vasculitis

**For citation:** Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Frequency and course of COVID-19 in patients with rheumatic diseases (according to the data of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):537–544 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-537-544

С давних пор для здоровья и жизни многих людей инфекционные заболевания представляли серьезную опасность, которая, несмотря на активное применение в клинической практике антибактериальных, противовирусных препаратов и других методов лечения, сохраняется и по сей день. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 г., только инфекции нижних дыхательных путей занимали четвертое место среди причин летального исхода (всего 2,6 млн случаев) во всем мире [1]. Важно отметить, что представленные данные были опубликованы до начала объявленной ВОЗ в марте 2020 г. пандемии коронавирусной болезни (COVID-19), которая к июню 2023 г., по данным официальной статистики, унесла жизни более 6,9 млн человек [2]. Фактически же истинное число погибших составляет не менее 20 млн человек [3], что в очередной раз подчеркивает угрозу, которую несут инфекционные заболевания, и опасность недооценки этой проблемы.

Чаще всего COVID-19 протекает в легкой или умеренной форме, однако в некоторых случаях (14%) наблюдается тяжелое течение (одышка с частотой дыхания более 30 в минуту, снижение сатурации менее 93%, поражение более 50% объема легочной ткани, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)), реже (5%) — крайне тяжелое, с развитием полиорганной недостаточности, септическим шоком. Заболевание заканчивается летально в 2% случаев [4]. В то же время 35–45% пациентов погибают от ОРДС в зависимости от его этиологии [5]. Кроме того, сопутствующий этому инфекционному заболеванию синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания увеличивает риск смерти от COVID-19 почти в 2,5 раза [6]. Согласно данным метаанализа J. Li и соавт. [7], факторами риска летального исхода при COVID-19 являются возраст старше 60 лет, мужской пол, наличие гипертонической болезни и диабета, в то время как более тяжелое течение этого заболевания характерно для пациентов со злокачественными новообразованиями и получающих иммуносупрессивные препараты. Нарастающий риск госпитализаций и смерти также свойственен для лиц с ожирением [8].

Принимая во внимание вышеизложенные факторы риска, можно заключить, что COVID-19 представляет серьезную опасность для пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). Кроме того, для них в целом характерна более высокая частота инфекционных заболеваний, которые в некоторых случаях заканчиваются летально. Эта уязвимость определяется прежде всего дисрегуляцией иммунных механизмов, возникающей в результате как прямого влияния РЗ, так и проводимой терапии, действие которой направлено на угнетение иммунной системы [9]. По данным обзора R. Grainger и соавт. [10], в котором были суммированы результаты крупных популяционных исследований из Европы, Америки и Южной Кореи, для пациентов с РЗ характерно нарастание риска госпитализации и летального исхода в 1,14–1,5 и 1,19–1,9 раза соответственно. Кроме того, иммуносупрессивное лечение зачастую приходится приостанавливать при появлении какой-либо инфекционной патологии, что чревато обострением РЗ в дальнейшем. Показано влияние COVID-19 на активность РЗ. В частности, согласно данным регистра НИИР/APP-COVID-19, 40% пациентов с иммуновоспалительными РЗ (ИВРЗ) сообщили об ухудшении течения основного заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции [11].

Таким образом, COVID-19 является значимой проблемой современной ревматологии, однако данные о частоте и течении этой инфекции в российской популяции больных РЗ по-прежнему малочисленны [12, 13].

**Цель** исследования — изучить частоту и тяжесть перенесенного COVID-19 в когорте пациентов с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

### Пациенты и методы

На первом этапе для анализа были отобраны содержащие информацию о наличии или отсутствии в анамнезе COVID-19 истории болезни 6911 пациентов с ИВРЗ (не менее 30 случаев по каждой нозологии), составивших основную группу, и 362 больных остеоартритом (ОА) в качестве группы контроля, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 21 сентября 2021 г. по 28 апреля 2023 г. Диагноз перенесенного COVID-19 устанавливался лечащим врачом на основании наличия в анамнезе следующих сведений: выявление РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции или IgA, IgM, IgG антител к возбудителю COVID-19 с применением иммунохроматографических методов; наличие характерной клинической симптоматики и/или соответствующих данных компьютерной томографии органов грудной клетки.

На втором этапе исследования были задействованы 3243 истории болезни (3167 пациентов с ИВРЗ и 76 — с ОА), содержащие данные о наличии или отсутствии проводимого лечения по поводу развившегося COVID-19.

Для дальнейшего анализа были отобраны истории болезни 548 пациентов с ИВРЗ, включая 312 — с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС), 206 — с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), 30 — с системными васкулитами (СВ), в которых содержалась информация о терапии, проводившейся по поводу COVID-19 и условиях ее проведения (амбулаторно или в стационаре).

На каждом из этапов исследования сопоставляли изучаемые параметры у больных ИВРЗ пожилого и старческого возраста (т. е. 60 лет и старше) и у пациентов моложе 60 лет.

Для оценки вклада вакцинации против COVID-19 в предотвращение тяжелого течения данной инфекции на последнем этапе работы были отобраны 511 историй болезни пациентов с ИВРЗ, в которых содержались данные об иммунизации против коронавирусной инфекции. До зарегистрированного случая COVID-19 был иммунизирован 61 пациент (44 женщины, 17 мужчин; средний возраст —  $48,43 \pm 12,61$  года), вакцинацию не получали 450 больных (362 женщины, 88 мужчин; средний возраст —  $47,31 \pm 14,66$  года).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных переменных использовались следующие характеристики: среднее арифметическое, стандартное отклонение; для качественных — частота. Для оценки различия частот в двух независимых группах использовали критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Факторы риска тех или иных исходов определяли с помощью таблиц сопряженности (отношение шансов (ОШ)). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.



## Результаты

При анализе полученных на первом этапе данных установлено, что указание в анамнезе на перенесенный COVID-19 встречалось в 3537 (51,18%) историях болезни пациентов основной и в 86 (23,76%) — контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Как видно из таблицы 1, при основных ИВРЗ частота COVID-19 в анамнезе варьировала от 45,59% до 66,1% и была статистически значимо выше, чем при ОА (23,76%;  $p < 0,001$  для всех ИВРЗ).

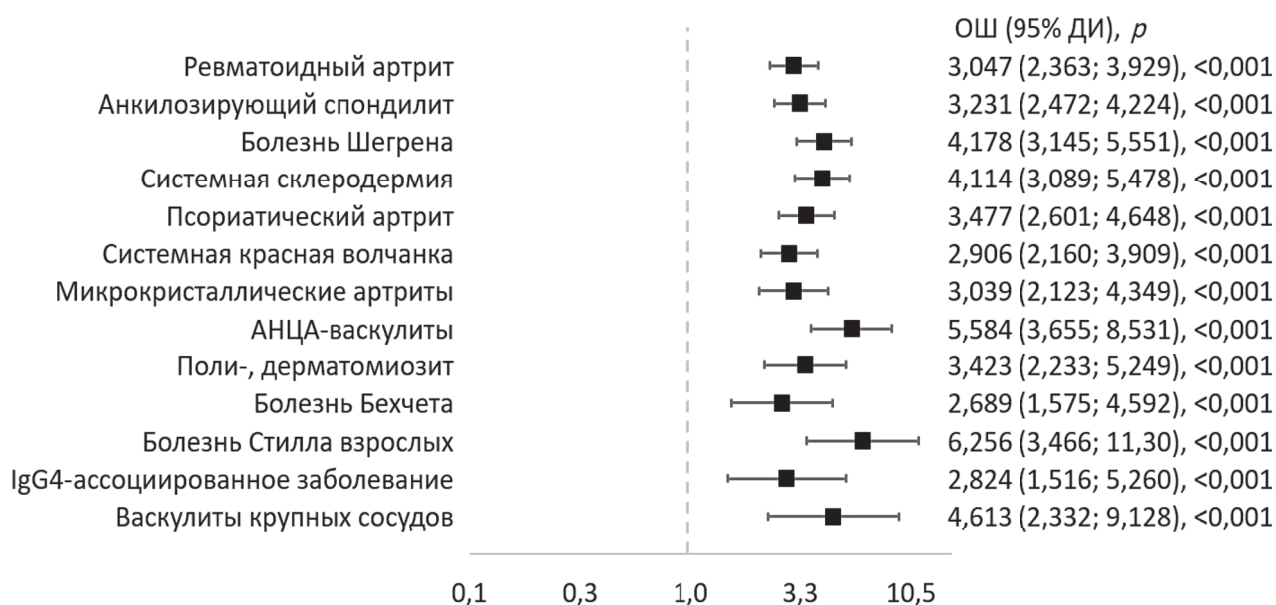
У пациентов с ИВРЗ выявлено увеличение риска развития COVID-19 по сравнению с ОА: ОШ варьировало от 2,689 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,575–4,592) при болезни Бехчета до 6,256 (95% ДИ: 3,466–11,300) при болезни Стилла взрослых ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

При изучении историй болезни, отобранных на втором этапе исследования, выявлено, что информация о факте лечения, потребовавшегося в связи с COVID-19, отражена в анамнезе у 2386 (75,34%) пациентов основной группы и у 42 (55,26%) больных группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Характеристика включенных в исследование пациентов с ревматическими заболеваниями

| Нозологические формы |         | Число пациентов | Мужчины, n (%) | Женщины, n (%) | Возраст (лет), M±SD | COVID-19, n (%)           |
|----------------------|---------|-----------------|----------------|----------------|---------------------|---------------------------|
| Основная группа      | РА      | 2552            | 419 (16,42)    | 2133 (83,58)   | 54,24±14,82         | 1243 (48,71) <sup>a</sup> |
|                      | АС      | 1168            | 735 (62,93)    | 433 (37,07)    | 41,38±11,54         | 586 (50,17) <sup>a</sup>  |
|                      | БШ      | 709             | 40 (5,64)      | 669 (94,36)    | 51,87±14,07         | 401 (56,56) <sup>a</sup>  |
|                      | ССД     | 664             | 61 (9,19)      | 603 (90,81)    | 50,87±13,78         | 373 (56,17) <sup>a</sup>  |
|                      | ПсА     | 600             | 267 (44,5)     | 333 (55,5)     | 46,03±12,87         | 312 (52) <sup>a</sup>     |
|                      | СКВ     | 524             | 76 (14,5)      | 448 (85,5)     | 39,22±13,38         | 249 (47,52) <sup>a</sup>  |
|                      | МА      | 220             | 195 (88,64)    | 25 (11,36)     | 51,49±12,38         | 107 (48,64) <sup>a</sup>  |
|                      | ААВ     | 137             | 47 (34,31)     | 90 (65,69)     | 50,34±15,48         | 87 (63,5) <sup>a</sup>    |
|                      | ДМТ     | 124             | 33 (26,61)     | 91 (73,39)     | 49,56±14,22         | 64 (51,61) <sup>a</sup>   |
|                      | ББ      | 68              | 40 (55,82)     | 28 (41,18)     | 34,8±11,47          | 31 (45,59) <sup>a</sup>   |
|                      | БСВ     | 59              | 18 (30,51)     | 41 (69,49)     | 40,25±14,26         | 39 (66,1) <sup>a</sup>    |
|                      | IgG4-A3 | 47              | 21 (44,68)     | 26 (55,32)     | 52,06±11,15         | 22 (46,81) <sup>a</sup>   |
|                      | ВКС     | 39              | 5 (12,82)      | 34 (87,18)     | 44,95±17,55         | 23 (58,97) <sup>a</sup>   |
| Контроль             | ОА      | 362             | 60 (16,57)     | 302 (83,43)    | 64,95±10,78         | 86 (23,76) <sup>б</sup>   |

**Примечание:**  $p_{a-b} < 0,001$ ; М – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; БШ – болезнь Шегрена; ССД – системная склеродермия; ПсА – псориатический артрит; СКВ – системная красная волчанка; МА – микрокристаллические артриты; ААВ – АНЦА-ассоциированные васкулиты; ДМТ – полимиозит/дерматомиозит; ББ – болезнь Бехчета; БСВ – болезнь Стилла взрослых; IgG4-A3 – IgG4-ассоциированное заболевание; ВКС – васкулиты крупных сосудов; ОА – остеоартрит



**Рис. 1.** Риск развития COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями по сравнению с пациентами с остеоартритом: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Для ИВРЗ частота назначения терапии по поводу COVID-19 варьировала от 57,58% до 81,98% и при ряде нозологий статистически значимо превышала таковую для ОА (табл. 2).

У пациентов с ИВРЗ в сравнении с группой ОА отмечалось увеличение вероятности назначения терапии по поводу COVID-19 (ОШ) от 1,862 (95% ДИ: 1,104–3,141) при псориатическом артрите до 3,683 (95% ДИ: 2,165–6,267) при системной склеродермии (рис. 2).

На третьем этапе работы установлено, что по поводу COVID-19 был госпитализирован 141 (25,73%) больной ИВРЗ и 3 (7,14%) пациента с ОА ( $p=0,007$ ). Среди больных ВЗС, СЗСТ и СВ частота госпитализации при развитии COVID-19 более чем в 3,5 раза превышала таковую при ОА (табл. 3).

Для каждой из указанных трех групп выявлено повышение риска госпитализации в сравнении с ОА: ОШ=4,333

Таблица 2. Потребность в лечении COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями

| Нозологические формы |         | Число пациентов | Мужчины, <i>n</i> (%) | Женщины, <i>n</i> (%) | Возраст (лет), <i>M</i> ± <i>SD</i> | Лечение COVID-19, <i>n</i> (%) |
|----------------------|---------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Основная группа      | РА      | 1152            | 182 (15,8)            | 970 (84,2)            | 53,42±14,25                         | 887 (77) <sup>a</sup>          |
|                      | АС      | 501             | 305 (60,88)           | 196 (39,12)           | 42,43±12,08                         | 358 (71,46) <sup>a</sup>       |
|                      | БШ      | 374             | 20 (5,35)             | 354 (94,65)           | 50,84±14,21                         | 269 (71,93) <sup>a</sup>       |
|                      | ССД     | 333             | 25 (7,51)             | 308 (92,49)           | 51,83±12,84                         | 273 (81,98) <sup>a</sup>       |
|                      | ПсА     | 264             | 117 (44,32)           | 147 (55,68)           | 45,83±12,53                         | 184 (69,7) <sup>a</sup>        |
|                      | СКВ     | 223             | 32 (14,35)            | 191 (85,65)           | 40,32±12,64                         | 181 (81,17) <sup>a</sup>       |
|                      | МА      | 80              | 69 (86,25)            | 11 (13,37)            | 50,94±12,43                         | 65 (81,25) <sup>a</sup>        |
|                      | ААВ     | 80              | 27 (33,75)            | 53 (66,25)            | 52,29±14,89                         | 60 (75) <sup>a</sup>           |
|                      | ДМТ     | 57              | 14 (24,56)            | 43 (75,44)            | 48,6±12,84                          | 40 (70,18)                     |
|                      | ББ      | 29              | 16 (55,17)            | 13 (44,83)            | 35,45±12,8                          | 20 (68,97)                     |
|                      | БСВ     | 33              | 9 (27,27)             | 24 (72,73)            | 42,39±13,07                         | 19 (57,58)                     |
|                      | IgG4-A3 | 20              | 9 (45)                | 11 (55)               | 51,3±9,34                           | 15 (75)                        |
|                      | ВКС     | 21              | 2 (9,52)              | 19 (90,48)            | 45,48±19,64                         | 15 (71,43)                     |
| Контроль             | ОА      | 76              | 10 (13,16)            | 66 (86,64)            | 65,64±9,79                          | 42 (55,26) <sup>a</sup>        |

Примечание:  $p_{1-5} < 0,019$ ;  $M$  – среднее арифметическое;  $SD$  – стандартное отклонение; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; БШ – болезнь Шегрена; ССД – системная склеродермия; ПсА – псориатический артрит; СКВ – системная красная волчанка; МА – микрокристаллические артриты; ААВ – АНЦА-ассоциированные васкулиты; ДМТ – полимиозит/дерматомиозит; ББ – болезнь Бехчета; БСВ – болезнь Стилла взрослых; IgG4-A3 – IgG4-ассоциированное заболевание; ВКС – васкулиты крупных сосудов; ОА – остеоартрит

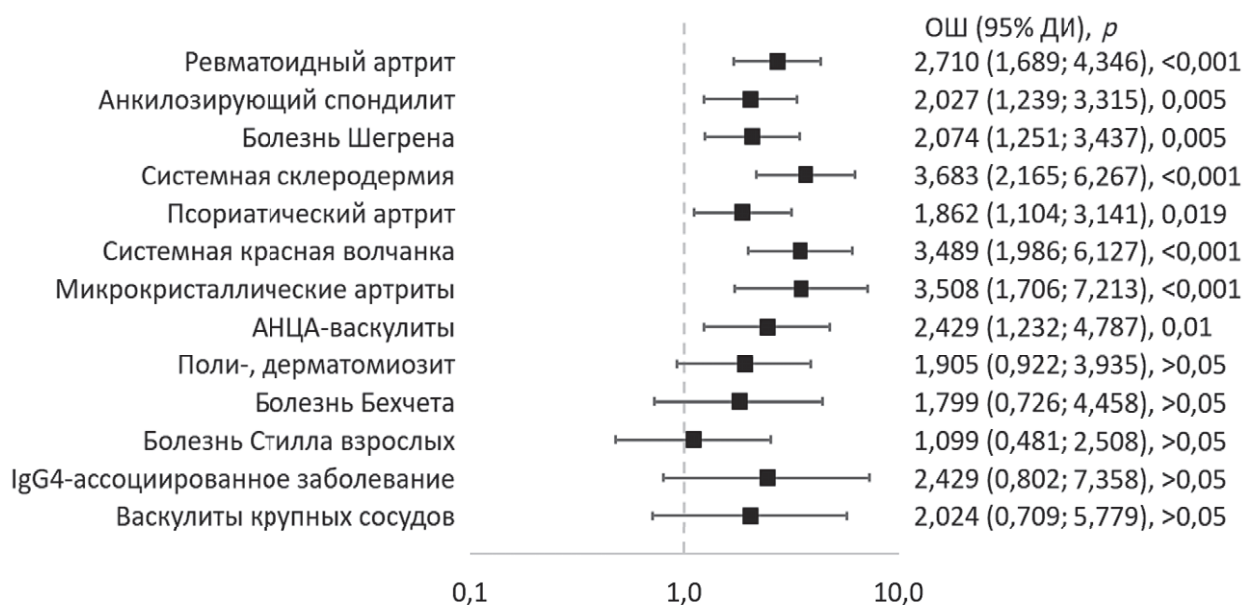


Рис. 2. Вероятность назначения терапии по поводу COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями по сравнению с пациентами с остеоартритом: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Таблица 3. Частота госпитализации в связи с COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями

| Нозологические формы |      | Число пациентов | Мужчины, <i>n</i> (%) | Женщины, <i>n</i> (%) | Возраст (лет), <i>M</i> ± <i>SD</i> | Госпитализация в связи с COVID-19, <i>n</i> (%) |
|----------------------|------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Основная группа      | ВЗС  | 312             | 76 (24,36)            | 236 (75,64)           | 49,03±14,35                         | 78 (25) <sup>a</sup>                            |
|                      | СЗСТ | 206             | 26 (12,62)            | 180 (87,38)           | 45,61±13,7                          | 55 (26,7) <sup>b</sup>                          |
|                      | СВ   | 30              | 10 (33,33)            | 20 (66,67)            | 44,87±17,9                          | 8 (26,67) <sup>a</sup>                          |
| Контроль             | ОА   | 42              | 4 (9,52)              | 38 (90,48)            | 69,19±6,87                          | 3 (7,14) <sup>г</sup>                           |

Примечание:  $p_{a-c}=0,01$ ;  $p_{b-c}=0,007$ ;  $p_{a-b}=0,024$ ; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; ВЗС – воспалительные заболевания суставов; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; СВ – системные васкулиты; ОА – остеоартрит

(95% ДИ: 1,303–14,415), ОШ=4,735 (95% ДИ: 1,406–15,946) и ОШ=4,727 (95% ДИ: 1,136–19,678) соответственно.

Из 141 больного ИВРЗ, госпитализированного по поводу COVID-19, в связи с тяжестью инфекции в 23 случаях применялись ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ-6), в 4 – таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП), у 1 больного – иИЛ-6 + тБПВП. В то же время ни один пациент с ОА не получал генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или тБПВП во время госпитализации по поводу COVID-19.

Указание на перенесенный COVID-19 в истории болезни имелось у 934 (48,32%) пациентов пожилого и старческого возраста и у 2603 (52,29%) более молодых больных ( $p=0,004$ ). Пожилым больным статистически значимо чаще, чем пациентам моложе 60 лет, назначалась терапия по поводу COVID-19 (соответственно в 78,33 и 74,25% случаев;  $p=0,019$ ). Для этой категории больных отмечена как более высокая частота госпитализации по поводу COVID-19 (44,92 и 20,47% соответственно;  $p<0,001$ ), так и более значительная потребность в применении ГИБП или тБПВП (9,32 и 3,95% соответственно;  $p<0,019$ ).

Частота госпитализации у вакцинированных до заболевания COVID-19 составила 14,75%, у непривитых – 28,22% ( $p=0,026$ ). Также важно отметить, что ни одному вакцинированному до зарегистрированного эпизода COVID-19 пациенту во время стационарного лечения не потребовалось применение ГИБП или тБПВП.

## Обсуждение

Согласно полученным данным, для пациентов с ИВРЗ характерна высокая распространенность COVID-19, о чем также сообщается в работах зарубежных авторов. Так, согласно результатам трех метаанализов, для больных РЗ характерна более высокая частота инфицирования SARS-CoV-2 [14–16]. Эта закономерность, как упоминалось выше, связана с негативным влиянием на иммунную систему самого ИВРЗ и проводимой иммуносупрессивной терапии [9]. В то же время в работе отечественных авторов сообщается о том, что 94 (29,56%) из 318 пациентов, получавших ГИБП в период с 01.04.2020 по 31.12.2020, перенесли COVID-19 [13]. По данным В. Yousefghahari и соавт. [17], пациенты с РЗ, принимающие базисные противовоспалительные препараты, не находятся в группе более высокого риска развития COVID-19, поскольку частота возникновения данной инфекции не отличалась от таковой в группе контроля – 16,8 и 17,6% соответственно. Несколько меньшая частота инфекции по сравнению с нашими данными может быть связана с размером выборки, периодом наблюдения и дизайном исследования. Также следует подчеркнуть, что установление

истинной распространенности COVID-19 у больных ИВРЗ представляется возможным только в ходе крупных мультицентровых эпидемиологических исследований на больших выборках пациентов.

Течение COVID-19 в нашей работе оценивалось по частоте назначенного лечения, госпитализаций, а также применения ГИБП или тБПВП. Установлено, что для пациентов с ИВРЗ в целом характерно тяжелое течение COVID-19, что также подтверждается данными литературы [10].

Наблюдавшуюся в нашем исследовании меньшую частоту COVID-19 у пациентов старше 60 лет с ИВРЗ можно объяснить введенными на территории Российской Федерации (РФ) ограничительными мерами профилактики инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пожилых лиц [18, 19]. Принципиально важными являются полученные нами доказательства более тяжелого течения данной инфекции у этой категории больных, что согласуется с работами отечественных и зарубежных авторов. Так, еще в начале пандемии, в 2020 г., М. Gianfrancesco и соавт. [20], обобщив данные опубликованных на тот момент исследований, пришли к выводу, что для пациентов с ИВРЗ возраст является фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19. Увеличение риска тяжелого течения инфекции у пациентов с ВЗС или СЗСТ старше 60 лет наблюдалось в исследовании J.L. Pablos и соавт. [21], а также на российской популяции больных РЗ [12]. Кроме того, риск госпитализации, увеличивающийся с возрастом, был показан у пациентов с ИВРЗ старше 65 и 75 лет [22]. В одной из работ, выполнявшихся в рамках международного исследования C19-GRA (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry), частота госпитализации среди пациентов старше 65 лет составила 70%, младше 65 лет – 36,7% ( $p<0,001$ ) [23]. В метаанализе S. Akiyama и соавт. [24] было показано, что для больных аутоиммунными заболеваниями в возрасте  $\geq 64$  лет характерны повышенный риск не только госпитализации, но и летального исхода в результате инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В исследовании, выполненном под эгидой C19-GRA, выявлено, что у пациентов с РЗ независимым фактором, связанным со смертью от COVID-19, был пожилой и старческий возраст (66–75 лет: ОШ=3,00 (95% ДИ: 2,13–4,22);  $>75$  лет: ОШ=6,18 (95% ДИ: 4,47–8,53)) [25]. Несколько меньший риск летального исхода был показан путем одномерного анализа на выборке пожилых пациентов с ВЗС (ОШ=1,32; 95% ДИ: 1,01–1,27;  $p=0,035$ ) [26]. На основании представленных работ можно заключить, что COVID-19 является серьезной угрозой для пожилых больных ИВРЗ, а риск неблагоприятных исходов, вероятно, увеличивается с возрастом. Следует отметить, что в нашем исследовании и некоторых представленных работах использовался метод однофакторного анализа, не учитывающий другие

клинические особенности. Так, для пожилых больных характерны наличие сопутствующих заболеваний, большая продолжительность основного РЗ и, соответственно, более длительные сроки применения иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов, БПВП, ГИБП). Каждая из представленных характеристик может сама по себе утяжелять течение COVID-19, что необходимо учитывать при персонализации риска и выделении наиболее уязвимых категорий больных для разработки индивидуальных программ профилактики, в том числе с помощью вакцин.

В нашей работе было проанализировано влияние вакцинации против COVID-19 на тяжесть этого заболевания. Главной задачей иммунизации наряду со снижением частоты инфицирования SARS-CoV-2 является предупреждение тяжелого течения COVID-19. Согласно полученным нами данным, вакцинация пациентов с ИБРЗ приводит к снижению частоты госпитализаций по поводу COVID-19 практически в два раза. Подобные результаты были получены в работе С. Paragoras и соавт. [27], в которой было показано, что частота госпитализаций у непривитых больных оказалась почти в три раза выше по сравнению с иммунизированными (29,3 и 10,3% соответственно;  $p=0,038$ ). Более того, невакцинированным пациентам по сравнению с привитыми чаще требовалась кислородная поддержка и инвазивная вентиляция легких. В этом исследовании в группе частично или полностью иммунизированных не было зарегистрировано ни одного летального исхода, в то время как среди непривитых зафиксировано 6 (4,1%) смертельных случаев, связанных с COVID-19.

Ограничениями нашего исследования были: ретроспективный тип дизайна, указание на перенесенный COVID-19 в анамнезе, диагностированный на основании не только выявления РНК возбудителя или антител к SARS-CoV-2, но и данных клинической картины и компьютерной томографии (в соответствии с действовавшими ранее версиями Методических рекомендаций Минздрава РФ [28]), что может несколько исказить истинное число случаев перенесенной инфекции. Тем не менее, включение в анализ всех основных ИБРЗ, большой размер выборки, сопоставимый с крупными международными, в том числе с мультицентровыми, исследованиями, являются преимуществами этой работы.

Спустя три года от начала пандемии COVID-19 ВОЗ сообщила о приостановлении положения о чрезвычайной ситуации, связанной с рассматриваемой инфекцией. Решение было принято на основании очевидной тенденции по снижению заболеваемости и роста уровня популяционного иммунитета за последний год. Однако члены Комитета Международных медико-санитарных правил ВОЗ, признавая сохраняющуюся неопределенность, связанную с возможной эволюцией SARS-CoV-2, выразили мнение, что настало время перейти к долгосрочному управлению пандемией COVID-19 [29]. Генеральный директор ВОЗ,

выступая на брифинге для средств массовой информации 5 мая 2023 года, сообщил: «Этот вирус никуда не денется. Он все еще убивает, и он все еще изменяется. Сохраняется риск появления новых вариантов, которые вызовут новые всплески заболеваемости и смертности. Самое худшее, что может сделать сейчас любая страна, — это использовать эту новость как повод ослабить бдительность, демонтировать системы, которые она построила, или послать сообщение своему народу о том, что COVID-19 больше не вызывает никаких опасений» [3]. Следовательно, нет никаких оснований для снижения настороженности в отношении COVID-19 как в общей популяции, так и у лиц с ИБРЗ как наиболее уязвимой к этому заболеванию категории пациентов. Поскольку различные штаммы SARS-CoV-2 продолжают циркулировать во всем мире, могут возникать новые варианты вируса и сезонные вспышки заболевания. Поэтому необходимо соблюдать общепризнанные меры профилактики COVID-19, включая вакцинацию, у больных РЗ в соответствии с действующими рекомендациями Ассоциации ревматологов России [30].

### Заключение

Согласно полученным результатам, проблема COVID-19 является значимой для пациентов с РЗ, что диктует необходимость дальнейшего изучения применения вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции у данной категории больных. Эта точка зрения авторов полностью соответствует недавно выпущенным для государств-членов ВОЗ временным рекомендациям, один из пунктов которых гласит: «Продолжать поддерживать проведение научных исследований по совершенствованию вакцин, способствующих снижению интенсивности распространения вируса и имеющих перспективы широкого применения; понять полный спектр, встречаемость и влияние долгосрочных последствий перенесенной коронавирусной инфекции и эволюцию SARS-CoV-2 в популяциях с ослабленным иммунитетом; разработать соответствующие протоколы оказания комплексной помощи» [29].

*Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (№ государственного задания 1021051503137-7).*

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The top 10 causes of death. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/> (Accessed: 28th June 2023).
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (Accessed: 28th June 2023).
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing — 5 May 2023. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023> (Accessed: 28th June 2023).
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648



5. Ярошецкий АИ, Грицан АИ, Авдеев СН, Власенко АВ, Еременко АА, Заболотских ИБ, и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5-39. [Yaroshet-sky AI, Gritsan AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskikh IB, et al. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):5-39 (In Russ.)]. doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
6. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;201:23-29. doi: 10.1016/j.thromres.2021.02.010
7. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424
8. Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2022;5(1):10-18. doi: 10.1136/bmjnp-2021-000375
9. Белов БС, Грднева ГИ, Аронова ЕС, Муравьева НВ. К вопросу о скрининге и профилактике хронических и оппортунистических инфекций в ревматологии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(1-2):69-76. [Belov BS, Gridneva GI, Aronova ES, Muravyeva NV. On the issue of screening and prevention of chronic and opportunistic infections in rheumatology. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(1-2):69-76 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-69-76
10. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: Risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(4):191-204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
11. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ, Аронова ЕС, Грднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
12. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ, Чуудинов АЛ, Октябрьская ИВ, Башкинов РА, и др. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на реальное течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2023;(9):7-16. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, Chudinov AL, Oktyabrskaya IV, Bashkinov RA, et al. Evaluation of impact of new coronavirus infection on clinical course of rheumatic diseases in real clinical practice. *Medical Alphabet*. 2023;(9):7-16 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-9-7-16
13. Королев МА, Летягина ЕА, Сизиков АЭ, Богодерова ЛА, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):636-641. [Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, Bogoderova LA, Ubshaeva YB, Omelchenko VO, et al. Immunoinflammatory rheumatic diseases and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;94(5):636-641 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201502
14. Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):851-861. doi: 10.1007/s00296-021-04803-9
15. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030
16. Wang F, Ma Y, Xu S, Liu H, Chen Y, Yang H, et al. Prevalence and risk of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2213-2223. doi: 10.1007/s10067-022-06087-1
17. Yousefghahari B, Navari S, Sadeghi M, Soleimaniamiri S, Soleimaniamiri M, Heidari B et al. Risk of COVID-19 infection in patients with rheumatic disease taking disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):4309-4315. doi: 10.1007/s10067-021-05779-4
18. О рекомендациях по профилактике коронавирусной инфекции (COVID-19) среди работников: Письмо Роспотребнадзора № 02/6338-2020-15 от 07.04.2020. [On the recommendations for the prevention of coronavirus infection (COVID-19) among employees: Letter of Rospotrebnadzor No. 02/6338-2020-15 d.d. 04.07.2020 (In Russ.)]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_349881/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349881/) (Accessed: 2023)
19. О дополнительных мерах по снижению рисков распространения COVID-19 в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 31 от 16.10.2020 (ред. от 14.04.2022, с изм. от 20.06.2022). [On additional measures to reduce the risks of the spread of COVID-19 during the seasonal rise in the incidence of acute respiratory viral infections and influenza: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 31 d.d. 16.10.2020 (revised at 14.04.2022, as amended on 20.06.2022) (In Russ.)]. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_366116/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366116/)
20. Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(5):434-440. doi: 10.1097/BOR.0000000000000725
21. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al.; RIER Investigators Group; RIER investigators group. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: A multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1544-1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218296
22. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464
23. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
24. 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
25. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498

26. Mena Vázquez N, Manrique-Arija S, Cabezudo-García P, Godoy-Navarrete FJ, Cabezas-Lucena AM, Morales-Águila M, et al. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with inflammatory articular diseases. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13707. doi: 10.1111/ijcp.13707
27. Papagoras C, Fragoulis GE, Zioga N, Simopoulou T, Deftereou K, Kalavri E, et al. Better outcomes of COVID-19 in vaccinated compared to unvaccinated patients with systemic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(7):1013-1016. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221539
28. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН, и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.;2020. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, Bagnenko SF, Baranov AA, Baranova NN, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines. Moscow;2020 (In Russ.).]
29. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 5 May 2023. URL: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (Accessed: 30th June 2023).
30. Насонов ЕЛ, Ли́ла 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):239-254 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

**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>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО

«Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

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

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-

Amurskogo str., 35

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Endocrinology 117036, Russian Federation, Moscow,

Dm. Ulyanova str., 11

<sup>4</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Entuziastov Highway, 86

**Контакты:** Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru

**Contacts:** Taras Panevin, tarasel@list.ru

**Поступила** 06.09.2023

**Принята** 18.09.2023

# Ритуксимаб в лечении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии. Возможности и ограничения

Т.С. Паневин<sup>1,2</sup>, Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>, Е.А. Трошина<sup>3</sup>, Г.В. Лукина<sup>1,4</sup>

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20). Данный препарат широко применяется в ревматологии при лечении ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, некоторых системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов, а также в гематологии при лимфопролиферативных заболеваниях. Введение РТМ приводит к деплеции В-лимфоцитов через различные механизмы, включая антителозависимый и комплемент-зависимый цитотоксический эффекты, а также регуляцию апоптоза. Учитывая механизм аутоиммунного повреждения при болезни Грейвса — аутоиммунном заболевании щитовидной железы, сопровождающимся тиреотоксикозом и эндокринной офтальмопатией (аутоиммунным поражением вспомогательного аппарата глаза), — применение РТМ может быть эффективным при данных заболеваниях. В обзоре рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований применения различных доз РТМ при данных заболеваниях. **Ключевые слова:** ритуксимаб, болезнь Грейвса, диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия. **Для цитирования:** Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Трошина ЕА, Лукина ГВ. Ритуксимаб в лечении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии. Возможности и ограничения. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):545–553.

## RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF GRAVES' DISEASE AND ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY. OPPORTUNITIES AND LIMITATIONS

Taras S. Panevin<sup>1,2</sup>, Evgeniy G. Zotkin<sup>1</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>3</sup>, Galina V. Lukina<sup>1,4</sup>

Rituximab is a chimeric (mouse and human) monoclonal antibody against B-lymphocytes (CD20). This drug is widely used in rheumatology in the treatment of rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, some systemic connective tissue diseases and vasculitis, as well as in hematology in lymphoproliferative diseases. Administration of rituximab leads to depletion of B-lymphocytes through various mechanisms, including antibody-dependent and complement-dependent cytotoxic effects, as well as the regulation of apoptosis. Considering the mechanism of autoimmune damage in Graves' disease, an autoimmune thyroid disease accompanied by thyrotoxicosis and endocrine ophthalmopathy (an autoimmune lesion of the accessory apparatus of the eye), the use of rituximab may be effective in these diseases. The review considers the currently available results of studies on the use of various doses of rituximab in these diseases. **Key words:** rituximab, Graves' disease, diffuse toxic goiter, endocrine ophthalmopathy. **For citation:** Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA, Lukina GV. Rituximab in the treatment of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Opportunities and limitations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):545–553 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-545-553

### Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП), или орбитопатия Грейвса, является аутоиммунным воспалительным заболеванием, поражающим структуры вспомогательного аппарата глаза у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ). Наиболее часто ЭОП ассоциирована с болезнью Грейвса (БГ) — диффузным токсическим зобом (ДТЗ), однако она также может встречаться у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом без лабораторных и клинических признаков тиреотоксикоза. В некоторых случаях ЭОП может предшествовать дебюту аутоиммунного заболевания ЩЖ вплоть до нескольких лет. Кроме того, симптомы ЭОП могут появляться как одновременно с развитием тиреотоксикоза, так и через несколько месяцев или даже лет после дебюта ДТЗ [1]. Отмечено, что МР-признаки ЭОП могут быть выявлены у 70% пациентов с ДТЗ даже в отсутствии клинических

симптомов [2]. Распространенность ЭОП варьирует от 3 до 16 на 100 000 человек и более выражена среди женщин [3].

Основные симптомы ЭОП включают фотофобию, слезоточивость, ощущение инородного тела, ретробульбарную боль в покое и при движениях глазных яблок. При поражении глазодвигательных нервов или выраженном одностороннем экзофтальме может присутствовать диплопия. При объективном осмотре выявляется отечность и покраснение век и конъюнктивы, при выраженном отеке ретробульбарной клетчатки определяется экзофтальм. Иногда данные симптомы могут носить ассиметричный, а в более редких случаях даже односторонний характер [4].

Выраженность симптомов и вероятность угрозы потери зрения определяют прогноз и тактику лечения. При естественном течении заболевания можно выделить активную фазу с выраженным воспалительным процессом, обычно продолжающуюся

до двух лет, которая в последующем сменяется неактивной фазой. К факторам риска развития и прогрессирования ЭОП при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ относят курение, мужской пол, нарушение функции щитовидной железы (манифестный тиреотоксикоз или гипотиреоз), терапия радиоактивным йодом, а также высокий уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [5].

Для оценки активности ЭОП применяется шкала CAS (Clinical Activity Scores), включающая следующие 7 симптомов: спонтанная ретробульбарная боль; боль, индуцированная взглядом вверх или вниз; покраснение век; покраснение конъюнктивы; отечность карункулы или складки; отечность века; отечность конъюнктивы. Оценка производится бинарным способом. ЭОП считается активной при наличии трех и более баллов. Расширенный вариант CAS дополняется такими клиническими признаками, как увеличение экзофтальма  $\geq 2$  мм, снижение подвижности глаз  $\geq 8^\circ$  или снижение остроты зрения за последние 1–3 месяца [6]. Определение тяжести ЭОП в настоящее время осуществляется по более удобной в практическом плане классификации Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO, European Group on Graves' orbitopathy) (табл. 1).

**Таблица 1.** Классификация тяжести эндокринной офтальмопатии [6]

| Степень тяжести                             | Проявления                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Умеренная                                   | Один или более признаков из следующих:<br>уплотнение века $< 2$ мм;<br>умеренное вовлечение мягких тканей;<br>экзофтальм $< 3$ мм больше нормального;<br>отсутствие/периодическая диплопия.         |
| Среднетяжелая                               | Два или более признаков из следующих:<br>уплотнение века $\geq 2$ мм;<br>среднетяжелое вовлечение мягких тканей;<br>экзофтальм $\geq 3$ мм больше нормального;<br>непостоянная/постоянная диплопия. |
| Очень тяжелая<br>(угрожающая потере зрения) | Наличие дистиреоидной оптической нейропатии и/или вовлечение роговицы                                                                                                                               |

В патогенезе воспаления при орбитопатии Грейвса важное значение имеет воздействие антииреоидных антител, продуцируемых В-лимфоцитами. Считается, что стимуляция фибробластов периорбитальных тканей антииреоидными антителами (наиболее часто — антителами к рецептору ТТГ) приводит к увеличению продукции компонентов межклеточного матрикса и синтезу провоспалительных цитокинов (в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-12 и ИЛ-17) [7]. Другими важными молекулами, которые могут участвовать в патогенезе ЭОП, являются хемокины CXCL9, CXCL10, CXCL11 и их рецептор CXCR3 [8]. Эффекты данных цитокинов реализуются при участии интерферона-гамма и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , принимая участие в Th1-опосредованном иммунном ответе [9].

Длительное время основой терапии ЭОП было проведение пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК), которое в случае недостаточной эффективности дополнялось оперативной орбитальной декомпрессией, а также

хирургическими манипуляциями на веках. Относительно недавно EUGOGO в обновленных рекомендациях указала на необходимость использования иммуносупрессанта микрофенолата мофетила в дополнение к пульс-терапии ГК при ЭОП среднетяжелого течения в качестве терапии первой линии, основываясь на положительных результатах его применения в крупных рандомизированных исследованиях [6]. Однако с учетом «многогранности» патогенеза ЭОП в тех же рекомендациях представлен большой спектр иммуносупрессивных препаратов, применение которых может влиять на активность и течение ЭОП (таких как циклоспорин, азатиоприн, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В качестве терапии второй линии могут быть использованы тепротумумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб. При недостаточной эффективности лечения данными лекарственными средствами также может быть использована лучевая терапия орбит.

Ритуксимаб (РТМ) — химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20) — имеет длительную историю применения при ЭОП [10]. Данный препарат широко применяется в ревматологии при лечении ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, некоторых системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов, а также в гематологии при лимфопролиферативных заболеваниях [11–16]. Введение РТМ приводит к деплеции В-лимфоцитов через различные механизмы, включая антителозависимый и комплемент-зависимый цитотоксический эффекты, а также регуляцию апоптоза [17]. Учитывая механизм аутоиммунного повреждения при БГ и ЭОП, применение РТМ может быть обосновано при данных заболеваниях. В 2003 году, основываясь на понимании возможного вовлечения В-лимфоцитов в патогенез ЭОП, впервые было предложено применение РТМ для лечения активной фазы среднетяжелого и тяжелого течения заболевания [18].

Другим важным аспектом, актуализирующим изучение влияния РТМ на БГ и ЭОП, является возможность сочетания аутоиммунного заболевания ЩЖ и ревматических заболеваний (т. н. аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых 3d-типа), при лечении которых он может быть эффективным [19]. По данным исследования S.M. Ferrag и соавт., среди 3209 пациентов с БГ встречаемость аутоиммунных заболеваний неэндокринных органов была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и составила 16,7%. Среди ревматических заболеваний статистически значимо чаще встречались ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка и ревматическая полимиалгия. Следует отметить, что частота аутоиммунных заболеваний была выше при наличии ЭОП (18,9% против 15,6%;  $p=0,02$ ) [20].

До настоящего времени в отечественной литературе не проводился анализ данных об эффективности применения РТМ при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ и ЭОП, что и послужило причиной написания настоящего обзора. Поиск литературных источников осуществлялся с помощью системы PubMed с использованием ключевых слов: «Graves'» и «rituximab». Были найдены 228 публикации, из которых в окончательный анализ с учетом соответствия тематики обзора и доступности вошла 21 работа.

Следует отметить, что РТМ не зарегистрирован для лечения болезни Грейвса и ЭОП и назначается исключительно вне клинических показаний («off-label»).



## Результаты основных исследований

**Влияние РТМ на течение болезни Грейвса.** Впервые применение РТМ при БГ было описано D. El Fassi и соавт. в 2006 г. [21]. Через 1 год были опубликованы результаты пилотного исследования, в котором одна группа пациентов получала лечение тиреостатиками в виде монотерапии, а другая — в сочетании с РТМ ( $n=10$  для каждой группы). Через 12 месяцев 40% пациентов в группе РТМ оставались в эутиреоидном состоянии, в то время как в группе монотерапии тиреостатиками таких пациентов осталось лишь 10% [22].

В другом исследовании среди 13 пациентов с рецидивирующей БГ терапия РТМ проводилась двукратно в соответствии с инструкцией (в дозе 1000 мг). При последующем 27-месячном наблюдении ремиссии БГ (достижения эутиреоидного статуса) удалось достичь у 9 из 13 пациентов [23].

В еще одно проспективное исследование было включено 27 пациентов в возрасте 12–20 лет в дебюте заболевания, которым осуществлялось однократное введение ритуксимаба в дозе 500 мг с последующим титрованием анти тиреоидных препаратов. Через 2 года наблюдения почти у 50% пациентов (13 из 27) сохранялся эутиреоз. При этом общепопуляционные данные свидетельствуют о том, что достижение эутиреоза на фоне терапии тиреостатиками удается достичь лишь в 20–30% случаев [24].

**Влияние РТМ на уровень антител к рецептору ТТГ.** Высокий титр АТ-рТТГ играет определенную роль в развитии самого заболевания и ассоциируется с тяжестью ЭОП [25]. Известно, что рецептор к ТТГ экспрессируется в адипоцитах периорбитальных тканей [26]. В одном из исследований было показано, что после введения РТМ было отмечено статистически значимое снижение титра анти тиреоидных антител, однако это состояние не сопровождалось изменением активности заболевания и тяжести ЭОП [27]. Вместе с тем в работе D. El Fassi и соавт. было установлено, что комбинированная терапия БГ метимазолом и РТМ приводила к продлению ремиссии по сравнению с группой, получавшей монотерапию метимазолом. При этом клиническое улучшение не сопровождалось статистически значимым снижением уровня АТ-рТТГ. В целом в обеих группах титр АТ-рТТГ уменьшился примерно на 15% [28]. Вместе с тем не во всех исследованиях регистрировался подобный эффект [29, 30]. Проведенный метаанализ 12 исследований с включением 152 пациентов с ЭОП, которым внутривенно был введен РТМ, продемонстрировал ограниченный эффект последнего на экзофтальм, однако было отмечено статистически значимое снижение титра АТ-рТТГ после 6-го и 12-го месяца наблюдения [31].

С учетом представленных противоречивых данных о влиянии РТМ на титр тиреоидстимулирующих антител, можно предполагать, что их уровень не может быть использован для оценки эффективности лечения. Кроме того, не только уровень антител может определять тяжесть ЭОП. Наконец, клинически значимое поражение глаз при БГ не всегда сопровождалось наличием АТ-рТТГ в высоком титре.

**Влияние РТМ на ЭОП.** Первыми проспективными рандомизированными исследованиями эффективности РТМ при ЭОП явились работы итальянских [32] и американских [33] авторов, опубликованные в 2015 г.

В исследовании M. Salvi и соавт. проводилась сравнительная оценка комбинированной терапии РТМ с внут-

ривенным введением метилпреднизолона и монотерапии ГК у пациентов с активной среднетяжелой ЭОП [32]. 15 пациентам (группа вмешательства) осуществлено двукратное введение РТМ в дозе 1000 мг с интервалом 2 недели, а 16 пациентов (группа сравнения) получили пульс-терапию ГК в соответствии с рекомендациями EUGOGO. Через 24 недели отмечалось статистически значимое снижение активности ЭОП по критериям CAS в обеих группах пациентов, однако если доля ответивших на лечение РТМ составляла 100%, то в группе сравнения положительный эффект был достигнут лишь в 69% случаев. Также было зарегистрировано снижение числа рецидивов в группе вмешательства при динамическом наблюдении через 52 и 76 недель от начала лечения. Реактивация ЭОП была отмечена у 5 пациентов, получавших внутривенно ГК, в то время как в группе ритуксимаба рецидивов отмечено не было. Офтальмохирургическое вмешательство было выполнено у 12 из 16 пациентов из группы сравнения и у 5 из 15 пациентов, получивших РТМ, в течение 76 недель наблюдения. Увеличение экзофтальма более 2 мм было установлено у 3 пациентов группы вмешательства и у 2 пациентов группы сравнения.

В исследовании M.N. Stan и соавт. сравнивалась терапия РТМ и плацебо применительно к пациентам с активной фазой среднетяжелого течения ЭОП [33]. Всего в исследование было включено 25 пациентов (12 в группе плацебо и 13 в группе ритуксимаба). Из них через 24 недели под наблюдением оставался 21 пациент, а через 52 недели — 19 пациентов. Обе группы были сопоставимы в отношении сопутствующих факторов, потенциально влияющих на течение ЭОП (пол, курение, предшествующая терапия, текущий тиреоидный статус, титр антител, клиническая активность по CAS). После 24 и 52 недель наблюдения были отмечены схожие результаты лечения, выразившиеся в снижении активности болезни по CAS и уменьшении экзофтальма в обеих группах. Кроме того, в группе пациентов, получавших РТМ, у двух из них развилась дистироидная оптическая нейропатия. В последующем отдаленном периоде у 5 из 11 пациентов, получивших терапию РТМ, было проведено офтальмохирургическое лечение, в то время как оперативному лечению было подвергнуто 5 из 9 пациентов группы плацебо.

В этих двух исследованиях авторы указали на возможность развития транзиторного увеличения выраженности экзофтальма у больных, получивших РТМ, возвращающегося к исходным показателям после 24 и 52 недель наблюдения. В последующем оба научных коллектива совместно опубликовали анализ результатов собственных работ [34]. Было обращено внимание на некоторые различия в медико-демографических характеристиках пациентов. Так, в итальянском исследовании преобладали женщины, в то время как среди американцев превалировали мужчины. Оказалось, что итальянская когорта пациентов была моложе американской (средний возраст — 51,9 против 57,6 года соответственно). Другим фактором, обуславливающим более благоприятный ответ на терапию РТМ, может быть меньшая длительность ЭОП, что было показано в работе M. Salvi и соавт. [32]. Наконец, титр тиреоид-стимулирующих антител был также ниже в итальянской группе пациентов ( $10,7 \pm 9,1$  против  $28,1 \pm 23,4$  Ед/л). Интересно, что процент курящих пациентов был больше в итальянском исследовании, что может сопровождаться менее выраженным ответом на терапию ГК, однако на сегодняшний день нет данных,

позволяющих экстраполировать это влияние на эффективность терапии РТМ [35]. В последующие годы был опубликован ряд работ по оценке влияния РТМ на ЭОП. Большинство из них были одноцентровыми, нерандомизированными и включали небольшое количество пациентов.

В исследование D. Karasek и соавт. [27] было включено 10 пациентов в эутиреоидном статусе с активной среднетяжелой ЭОП (средний возраст составил  $49,3 \pm 13,4$  года; средняя продолжительность заболевания —  $8,9 \pm 5,7$  мес.). 6 пациентам была выполнена тиреоидэктомия, 3 пациентам проведена терапия радиоактивным йодом по поводу БГ (8 женщин и 2 мужчины) на предыдущих этапах болезни. 4 пациентов не ответили на стандартную терапию ГК, у 3 пациентов были рецидивы после предшествующей терапии ГК, а 3 пациента имели противопоказания к назначению стероидных гормонов. Всем пациентам было осуществлено однократное введение 100 мг РТМ. После терапии РТМ активность заболевания по CAS статистически значительно снизилась с  $3,6 \pm 0,9$  балла и составила  $2,0 \pm 0,8$  балла через 1 месяц,  $0,8 \pm 0,4$  балла — через 6 месяцев,  $0,4 \pm 0,9$  балла — через 1 год от начала анти В-клеточной терапии ( $p < 0,01$ ). Все пациенты через 6 месяцев достигли ремиссии, однако у 1 пациента в последующем развился рецидив ЭОП. Наблюдалось снижение выраженности экзофтальма с  $22,3 \pm 1,6$  до  $21,1 \pm 1,8$  мм через 12 мес. ( $p < 0,05$ ). Кроме того, деплеция CD19<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>-клеток положительно коррелировала со снижением активности болезни по CAS через 6 и 12 месяцев наблюдения. Признаки тяжести заболевания, за исключением уменьшения экзофтальма, за все время наблюдения оставались прежними. У двух стероид-резистентных пациентов развилась дистироидная оптическая нейропатия, потребовавшая хирургической декомпрессии.

L. Eid и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое вошли 14 пациентов (средний возраст 60 лет) с активной среднетяжелой ЭОП (11 из них имели недостаточный ответ на терапию ГК), которым было введено по 1000 мг РТМ с интервалом 2 недели [36]. Большинство пациентов имели в анамнезе радикальное лечение БГ (тиреоидэктомия или терапия радиоактивным йодом), а также офтальмохирургическое вмешательство (орбитальной декомпрессии или операции на веках). Средний исходный показатель активности по шкале CAS составлял 4 из 10 баллов, а средняя длительность ЭОП — 26 месяцев. Улучшение по CAS хотя бы на 2 балла было достигнуто у 14,3% пациентов на 12-й неделе и у 35,7% — к 24-й неделе. Неактивная фаза ЭОП (CAS < 3) отмечалась на 12-й неделе у 4 из 14 пациентов, на 24-й неделе — у 7 из 14. Активность болезни по шкале CAS статистически значимо снизилась к 24-й неделе наблюдения по сравнению с исходной точкой. Уменьшение экзофтальма имело место у 3 из 9 пациентов. Не было выявлено статистически значимой динамики уровня АТ-рТТГ. У 60% пациентов были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции, главным образом во время первого введения, которые носили временный характер. У одного пациента после введения РТМ развились суставные и головные боли, что потребовало прекращения введения РТМ на дозе 225 мг/м<sup>2</sup>. В отдаленном периоде между 6-м и 12-м месяцами у 41,7% больных наблюдались рецидивы ЭОП. Были выделены следующие негативные факторы эффективности терапии РТМ: большая длительность заболевания; более старший возраст; мужской пол; более низкие показатели активности CAS.

В ретроспективном многоцентровом исследовании, в которое были включены 40 пациентов с ЭОП с недостаточным ответом на внутривенную терапию ГК или с рецидивом активности после ее проведения, оценивался эффект РТМ, применявшийся по стандартной схеме (двукратное введение в дозе 1000 мг) [37]. Средний возраст пациентов составил  $51,2 \pm 10,7$  года, преобладали женщины (67%). Средняя длительность ЭОП до назначения терапии РТМ составляла  $19,1 \pm 27$  мес. Только 32% пациентов имели эутиреоидный статус до начала лечения РТМ. 32 пациента получили РТМ в качестве монотерапии ЭОП. В этой группе у одного пациента развился синдром высвобождения цитокинов, что послужило причиной отмены терапии. 8 пациентам была проведена декомпрессия орбиты (5 пациентам — до назначения РТМ). Авторы отметили, что в 26% случаев с недавним началом ЭОП (инструментально подтвержденным) с сопутствующим клиническим поражением органа зрения удалось достигнуть ремиссии. К 24-й неделе 20 из 31 пациента достигли статистически значимого улучшения по критериям CAS. Основной положительный клинический эффект выражался в снижении воспалительной активности и улучшении зрительной функции, при этом улучшение глазодвигательной функции было зафиксировано лишь у одного пациента. Авторы обратили внимание на то, что необходимость последующей орбитальной декомпрессии после терапии РТМ была обусловлена более высокими показателями активности по CAS и более тяжелым течением ЭОП. Кроме того, к 24-й неделе в 63% случаев отмечалось снижение титра АТ-рТТГ. К основным ограничениям исследования следует отнести его ретроспективный характер и отсутствие группы сравнения. Более выраженный эффект отмечался у пациентов с более высоким исходным титром антител, в то время как курение ассоциировалось с менее выраженным ответом на терапию РТМ.

В 2022 г. были опубликованы результаты сравнительного 12-недельного ретроспективного исследования эффективности РТМ ( $n=14$ ) и тоцилизумаба ( $n=7$ ), моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6, при ЭОП [38]. Дозы тоцилизумаба составляли 8 мг/кг массы тела, препарат вводился каждые 4 недели (всего 4 введения); РТМ назначался в дозе 100 мг внутривенно двукратно с интервалом 2 недели. Все пациенты имели предшествующую неэффективность терапии ГК. По результатам исследования отмечено снижение активности по CAS хотя бы на 2 пункта в 100% случаев применения тоцилизумаба, и в 64% — ритуксимаба ( $p=0,17$ ). Уменьшение активности по CAS составило  $3,3 \pm 0,5$  балла у пациентов, получавших тоцилизумаб, против  $2,5 \pm 1,9$  балла в группе ритуксимаба ( $p=0,07$ ). Острота зрения, наличие диплопии, хемоз, величина глазной щели и частота обострений были схожи после проведения терапии обоими препаратами. Уровень АТ-рТТГ и выраженность экзофтальма статистически значимо снизились в обеих группах. Число последующих обострений ЭОП также было схожим. В целом результаты данного исследования говорят о сопоставимом эффекте двух ГИБП.

G. Vannucchi и соавт. проспективно наблюдали за 17 пациентами с ЭОП (14 с БГ и 3 с аутоиммунным тиреоидитом), получившими однократно 100 мг РТМ [39]. Средний возраст пациентов составил  $51,5 \pm 11,6$  года, преобладали женщины ( $n=14$ ). Длительность заболевания варьировала от 0,8 до 10,4 мес. 12 пациентов получали ГК. К 24-й неделе после введения препарата отмечалось

снижение активности по CAS с  $4,56 \pm 0,96$  до  $1,25 \pm 1,14$  балла ( $p=0,001$ ). Через 24 недели неактивная фаза ЭОП отмечалась более чем у 90% пациентов. Тяжесть заболевания, оцененная по композитному офтальмологическому индексу (см. Обсуждение), уменьшилась у 58,3% (7 из 12 пациентов), оставалась в тех же пределах — у 3 из 12, выросла — у 2 из 12. Рецидивов ЭОП по результатам 72-недельного последующего наблюдения отмечено не было. При этом у 6 пациентов потребности в получении дополнительной терапии ЭОП не было, а 5 пациентам была проведена хирургическая декомпрессия, 7 пациентов перенесли оперативное лечение косоглазия и 2 человека — оперативное вмешательство на веках. Отмечалось также статистически значимое снижение титра тиреоид-стимулирующих антител после 24 недель наблюдения. Двум пациентам потребовалась хирургическая декомпрессия из-за развития дистиреоидной нейропатии между 12-й и 24-й неделями наблюдения. У одного пациента был отмечен ИР, потребовавший прекращения инфузии РТМ. Эффективность РТМ была выше у больных с более длительным течением ЭОП, однако средняя длительность ЭОП была относительно короткой (менее 1 года).

Недавно были опубликованы результаты проспективного китайского исследования, включавшего 7 пациентов (5 женщин и 2 мужчин) с клинически активной среднетяжелой ЭОП [40]. Возраст варьировал от 43 до 62 лет. Всем пациентам был назначен РТМ в дозе  $125 \text{ мг/м}^2$  еженедельно на протяжении 4 недель с последующим наблюдением в течение 224 недель. Деpletion В-клеток наблюдалось у всех пациентов после инфузии РТМ. Клиническая активность по CAS снизилась с  $4,86 \pm 0,69$  до  $3,0 \pm 0,82$  через 5 недель после проведенного лечения ( $p=0,033$ ) и оставалась статистически значимо ниже исходных значений в конце наблюдения ( $p=0,001$ ). При завершающем осмотре наблюдалось статистически значимое уменьшение экзофтальма и толщины экстраокулярных мышц. Прогрессирования или рецидивов заболевания за время наблюдения не отмечалось. Данное исследование на сегодняшний день является самым продолжительным. В нем использовалась отличная от предыдущих исследований схема введения и доза РТМ. К основным ограничениям исследования относятся небольшая группа и отсутствие группы контроля. Кроме того, поддержание ремиссии в столь длительном периоде может быть связано как с эффективностью РТМ, так и с естественным течением заболевания.

**Иммунологические аспекты эффективности РТМ при ЭОП.** Предполагается, что положительный эффект РТМ в отношении БГ и ЭОП может быть связан не столько со снижением титра аутоантител, сколько с ингибированием продукции определенных провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6. Показано, что содержание ИЛ-6 и его растворимого рецептора было выше при ЭОП вне зависимости от функции ЩЖ и проводимой терапии, однако после достижения depletion В-лимфоцитов статистически значимого снижения данных показателей не отмечалось, несмотря на очевидное клиническое улучшение ЭОП [41]. Хотя следует отметить, что даже на фоне терапии ГК уровень ИЛ-6 статистически значимо не изменялся [30]. Таким образом, влияние РТМ на активность ЭОП не связано с изменениями гуморального иммунитета, а также с выработкой провоспалительных цитокинов. Предполагается, что способность В-клеток к презентации антигена и активации Т-хелперов ( $\text{CD4}^+$ ) может играть клю-

чевую роль в патогенезе ЭОП, и возможное положительное влияние РТМ реализуется именно через данный механизм. На сегодняшний день концепция иммунологических механизмов реализации В-клетками воспалительного процесса при ЭОП включает активацию  $\text{CD4}^+$  Т-лимфоцитов, регулирующих продукцию ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и интерферона  $\gamma$ . Также предполагается, что сохраняющийся уровень аутоантител к ткани щитовидной железы после введения РТМ может быть обусловлен тем, что  $\text{CD20}$  не экспрессируется на долгоживущих плазматических клетках [42].

**Безопасность применения и режим дозирования.** В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения РТМ при аутоиммунных ревматических, эндокринных, неврологических, онкогематологических заболеваниях человека. Известно, что наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями, обусловленными введением РТМ, являются инфекции, поскольку он вызывает иммуносупрессию посредством отсроченной цитопении, в частности нейтропении и гипогаммаглобулинемии, особенно при продолжительной поддерживающей терапии, а также инфузионные реакции [43].

Оценка риска инфекции, связанной с воздействием РТМ, является сложной задачей, поскольку пациенты часто получают другие биологические и/или иммуносупрессивные препараты, а также ГК до начала терапии РТМ. Они имеют более высокую активность основного заболевания (например, у пациентов с ревматоидным артритом) и поражения внутренних органов (осложнения), обусловленные основным заболеванием, что может увеличить риск инфекций. По данным литературы, частота серьезных инфекций у пациентов, получавших РТМ, варьировала от 2,2 до 9,8 на 100 человеко-лет и статистически значимо не различалась при сравнении с другими ГИБП, такими как абатацепт и тоцилизумаб [44].

Инфузионные реакции (ИР) встречаются у 30–35% больных после первой инфузии РТМ при условии применения ГК в качестве премедикации. В ряде исследований было показано, что частота серьезных ИР равнялась 16 случаям на 100 пациенто-лет и оставалась стабильной при последующих курсах [45]. ИР чаще всего возникали при первой инфузии каждого курса и уменьшались при повторной и последующих инфузиях, а внутривенное введение ГК уменьшало частоту и тяжесть ИР примерно на 30% без изменения эффективности.

На фоне терапии РТМ у пациентов с ЭОП описано 6 случаев развития дистиреоидной оптической нейропатии, а также единичные случаи развития «синдрома высвобождения цитокинов», который, как предполагается, может лежать в основе развития вышеуказанной оптической нейропатии, что связано с разрушением В-клеток, инфильтрирующих ретробульбарные ткани с последующим развитием отека [27]. Считается, что введение РТМ лишь потенцирует уже существующую оптическую нейропатию.

Первоначально РТМ применялся в дозах в соответствии с инструкцией, а именно по 1000 мг дважды с интервалом в 14 дней, однако некоторые авторы считают, что даже доза в 100 мг способна вызывать клеточную depletion [46]. Ряд исследователей для уменьшения риска побочных эффектов без потери эффективности предпочитают начинать лечение пациентов с введения 100–500 мг препарата.

По результатам анализа 40 пациентов из двух открытых проспективных и одного рандомизированного



исследования, где пациентам с ЭОП назначалась терапия РТМ в дозах 100 мг, 500 мг однократно и 2000 мг суммарно при двукратном введении, отмечена схожая эффективность различных режимов и доз препарата, что выражалось в снижении активности заболевания при отсутствии статистически значимой разницы в длительности данного эффекта. Предполагается, что более высокие дозы могут оказать более выраженное положительное действие на развитие фиброза ретробульбарной клетчатки, снижая тем самым тяжесть диплопии [47].

### Обсуждение

В настоящее время ведется поиск новых лекарственных средств для лечения пациентов с ЭОП при БГ. Проведен ряд исследований по использованию тепротумаба, тоцилизумаба и РТМ в качестве препаратов второй линии при среднетяжелой ЭОП.

Однако большинство исследований, в которых изучались эффекты РТМ, представлены небольшими выборками пациентов, и лишь несколько из них имели проспективный контролируемый характер, что может быть связано, с одной стороны, с относительно нечастым среднетяжелым течением ЭОП при БГ, с другой стороны — с недостаточным опытом применения РТМ при ЭОП, создающим определенные сомнения при решении его назначения. Основную проблему формирования доказательной базы эффективности РТМ при ЭОП представляет отсутствие унифицированной системы оценки. Наиболее часто используется шкала CAS, которая имеет определенные ограничения, в частности бинарный способ оценки. В большинстве проведенных исследований отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по данной шкале на фоне терапии РТМ. В то же время не отмечено выраженного влияния как в положительную, так и в отрицательную сторону на тяжесть течения ЭОП. В последнее время предлагается использовать унифицированную систему оценки влияния на офтальмологические параметры, отражающие тяжесть ЭОП, — так называемый «композитный офтальмологический индекс». Положительным эффектом предлагается считать уменьшение аперттуры века  $\geq 2$  мм, уменьшение аперттуры века, снижение более чем на 1 балл по пяти пунктам CAS (исключая субъективную, сообщаемую пациентом, спонтанную боль или боль, вызванную движением глаз), уменьшение экзофтальма на  $\geq 2$  мм и увеличение объема движений глазных мышц на  $\geq 8^\circ$  [48].

Исследования частоты рецидивов ЭОП в целом показали противоречивый характер. Имеются как положительные результаты поддержания ремиссии в течение длительного срока наблюдения (до 72 недель) [26, 39, 46], так и менее оптимистичные данные [43].

Важно отметить и особенности механизма действия РТМ, влияющие на его эффективность, время наступления и продолжительности эффекта. Независимо от типа аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к деплеции В-клеток, выраженность которой коррелирует с эффективностью терапии. В последующем уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 месяцев, скорость репопуляции этих клеток существенно варьирует у пациентов с аутоиммунной патологией. Наряду с деплецией В-клеток, РТМ оказывает прямое или опосредованное действие на Т-клеточный иммунный ответ (снижение содержания

CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток в периферической крови), степень подавления которого также ассоциируется с эффективностью терапии [49].

В исследованиях REFLEX и DANCER среди пациентов с ревматоидным артритом деплеция В-клеток была достигнута у всех пациентов, получавших РТМ, и сохранялась до 24 недель; некоторое восстановление уровня В-клеток наблюдалось к 16-й неделе [50, 51]. Аналогичные данные, согласно которым истощение уровня В-лимфоцитов в периферической крови наблюдается к 12-й неделе и сохраняется до 28-й недели после курса РТМ, получены J. Higashida и соавт. [52]. В исследовании А.С. Авдеевой и соавт. полная деплеция CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов при терапии ревматоидного артрита РТМ 600 мг 2 раза с интервалом 2 недели через 12 недель отмечалась у всех пациентов и сохранялась через 24 недели в 70% случаев [53, 54].

Наиболее важными прогностическими факторами эффективности РТМ при ЭОП, согласно результатам представленных исследований, являются более молодой возраст, женский пол, а также меньшая продолжительность ЭОП. С другой стороны, важно понимать, что в большинстве исследований значительная часть пациентов с ЭОП уже имели анамнез неэффективной терапии ГК, что может обуславливать в целом меньшую эффективность РТМ из-за более тяжелого течения заболевания.

Восприятие пациентом заболевания и исход одинаково важны при оценке эффективности лечения. В связи с этим рекомендуется оценивать качество жизни пациентов, предоставляя им соответствующие стандартизированные опросники до и после проведения лечения ЭОП с целью динамической оценки влияния терапии на восприятие пациентами своего заболевания [6]. Так, в исследовании M.N. Stan и соавт. сообщалось о схожих результатах оценки качества жизни в группах РТМ и плацебо [33], однако в исследовании M. Salvi и соавт. отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни в группе РТМ по сравнению с группой терапии ГК [32]. В исследовании G. Vannucchi и соавт. после терапии РТМ более чем у половины пациентов отмечалось улучшение зрительной функции и внешнего вида, обусловленного экзофтальмом [30].

Можно представить несколько аргументов в пользу приоритетного назначения РТМ в качестве препарата второй линии (согласно EUGOGO) у части пациентов с ЭОП. Основным преимуществом является возможное модифицирующее влияние на естественное течение БГ, что подтверждается большим числом пациентов, достигших стабильной ремиссии [23]. Можно предполагать, что в будущем схожий эффект будет обнаружен и в плане течения ЭОП. Другим преимуществом может быть меньшая кратность введения РТМ.

Важной проблемой второй линии терапии среднетяжелой ЭОП является выбор ГИБП, которые представлены тепротумабом, тоцилизумабом и РТМ. Сравнительная оценка эффективности применения данных препаратов при среднетяжелом течении ЭОП была проведена в метаанализе Y. Hu и соавт. в 2023 году [55]. Среди 12 исследований, включавших суммарно 448 пациентов, было отмечено, что тоцилизумаб имел наибольшую эффективность по сравнению с тепротумабом и РТМ. В плане снижения экзофтальма тоцилизумаб также был более эффективен. По влиянию на диплопию наилучшие результаты были представлены у тепротумаба. Наибольшую безопасность терапии продемонстрировал тоцилизумаб, далее — РТМ и тепротумаб.



L. Bartalena и M.L. Tanda в своем литературном обзоре указали на то, что РТМ обладает неоднозначной эффективностью при лечении ЭОП, при этом, если эффект развивается, то он сохраняет свою устойчивость. В то же время продолжительность положительного действия тоцилизумаба и тепротумаба пока остается до конца не изученной из-за отсутствия длительных наблюдений [56]. В работах, посвященных применению тепротумаба (моноклонального антитела к рецептору инсулиноподобного фактора роста 1) при среднетяжелом течении ЭОП были продемонстрированы впечатляющие результаты, выразившиеся в уменьшении экзофтальма, проявлений диплопии, снижении активности болезни более чем у 80% пациентов [57, 58]. Столь значимый клинический эффект может быть обусловлен принципиально иной точкой приложения препарата. Основным ограничением его применения являются высокая стоимость и относительно небольшой опыт использования по сравнению с РТМ и тоцилизумабом и, следовательно, недостаточное количество информации об отдаленных побочных эффектах [59]. Тем не менее, именно тепротумаб стал первым в мире лекарственным препаратом, зарегистрированным для лечения ЭОП. Причем возможно переключение с РТМ или тоцилизумаба на тепротумаб, поскольку противопоказаний к этому не установлено.

### Заключение

Консервативное лечение эндокринной орбитопатии остается весьма сложной задачей. Применение ГК в качестве средств первой линии приводит к достижению ремиссии только у половины больных в активной фазе болезни. В связи с этим особые надежды возлагаются на генно-ин-

женерные биологические препараты в сочетании с ГК. Наибольший опыт накоплен в отношении РТМ. Проведены клинические исследования, которые свидетельствуют о наличии определенных перспектив его применения. Вместе с тем обобщенные результаты лечения ЭОП РТМ получить достаточно трудно в связи с различиями в дизайне исследований, сроках наблюдения, дозе и кратности применения препарата. Детальный анализ результатов исследований и механизмов действия РТМ послужил поводом его применения при многих иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Было доказано, что препарат может применяться как при резистентных формах болезни, так и в качестве препарата первой линии. Отмечено нарастание эффекта после каждого курса РТМ. Такой подход может быть оправдан и при лечении ЭОП, которое должно проводиться в специализированных отделениях стационаров с опытом проведения генно-инженерной биологической терапии. Потенциальные положительные эффекты РТМ при своевременном назначении и тщательная оценка безопасности применения при БГ и ЭОП могут стать основными направлениями дальнейших исследований.

### 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. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8): 726-738. doi: 10.1056/NEJMra0905750
2. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: Epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014;53(5):353-360. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1518
3. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1443-1449. doi: 10.1210/jc.2012-3873
4. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2004;20(3):224-225. doi: 10.1097/01.iop.0000124675.80763.5a
5. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993
6. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al.; EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479
7. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(2):177-185. doi: 10.1097/WNO.0000000000000132
8. Mysliwiec J, Palyga I, Kosciuszko M, Kowalska A, Gorska M. Circulating CXCL9 and CXCL10 as markers of activity of Graves' orbitopathy during treatment with corticosteroids and telradioradiotherapy. *Horm Metab Res*. 2012;44(13):957-961. doi: 10.1055/s-0032-1316352
9. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388
10. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 1):859-866. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x
11. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ, Васильев ВИ, Антелева ОА, Александрова ЕН, и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, Vasiliev VI, Antelava OA, Aleksandrova EN, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
12. 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(Прил 1):3-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Soloviyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(Suppl 1):3-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
13. 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
14. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ, Черняева ЕВ, Устюгов ЯЮ, Улитин АВ, и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):201-210. [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, Chernyaeva EV, Ustyugov YYu, Ulitin AB, et al. Developments of russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-210 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
  15. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ, Князева ЛА, Марусенко ИМ, Несмеянова ОБ, и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERA). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):351-359. [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, Knyazeva LA, Marusenko IM, Nesmeyanova OB, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of phase III (altera) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-359 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
  16. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
  17. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 “what do B-cells do?”. *Clin Immunol*. 2005;117(3):207-213. doi: 10.1016/j.clim.2005.08.006
  18. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab—a targeted therapy for Graves’ disease and autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett*. 2003;88(1):85-86. doi: 10.1016/s0165-2478(03)00032-4
  19. Паневин ТС, Молашенко НВ, Трошина ЕА, Головенко ЕН. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(2):92-99. [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: Current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-99 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket9641
  20. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenega S, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves’ disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001
  21. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves’ disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):623-632. doi: 10.1530/eje.1.02140
  22. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedüs L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves’ disease: A controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1769-1772. doi: 10.1210/jc.2006-2388
  23. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, Corssmit EP, Huizinga TW, et al. Rituximab in relapsing Graves’ disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):609-615. doi: 10.1530/EJE-08-0084.
  24. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadia A, Barratt T, Davies JH, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):743-754. doi: 10.1210/clinem/dgab763
  25. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Choi YJ, Lee SY, Yoon JS. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves’ orbitopathy. *Yonsei Med J*. 2013;54(4):1033-1039. doi: 10.3349/ymj.2013.54.4.1033
  26. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, Ankita, Kaur A, Saxena SK. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: Current and future perspectives. *Curr Eye Res*. 2020;45(11):1325-1341. doi: 10.1080/02713683.2020.1776331
  27. Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, Kalitova J, Schovanek J, Frysak Z. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves’ orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol*. 2017;68(5):498-504. doi: 10.5603/EP.a2017.0040
  28. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedüs L, Nielsen CH. Treatment of Graves’ disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol*. 2009;130(3):252-258. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.007
  29. Supronik J, Szelachowska M, Kretowski A, Siewko K. Rituximab in the treatment of Graves’ orbitopathy: Latest updates and perspectives. *Endocr Connect*. 2022;11(12):e220303. doi: 10.1530/EC-22-0303
  30. Vannucchi G, Campi I, Bonomi M, Covelli D, Dazzi D, Currò N, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves’ orbitopathy: Effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(3):436-443. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04191.x
  31. Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves’ ophthalmopathy: A meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2021;20(2):279-286. doi: 10.1007/s42000-021-00282-6
  32. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves’ orbitopathy: A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):422-431. doi: 10.1210/jc.2014-3014
  33. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves’ orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):432-441. doi: 10.1210/jc.2014-2572
  34. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves’ orbitopathy – Lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):101-109. doi: 10.1530/EJE-16-0552
  35. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):145-151. doi: 10.1111/cen.12222
  36. Eid L, Coste-Verdier V, Longueville E, Ribeiro E, Nicolescu-Catargi B, Korobelnik JF. The effects of rituximab on Graves’ orbitopathy: A retrospective study of 14 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(5):1008-1013. doi: 10.1177/1120672119845224
  37. Deltour JB, d’Assigny Flamen M, Ladsous M, Giovansili L, Cariou B, Caron P, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves’ orbitopathy: A retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(9):2013-2021. doi: 10.1007/s00417-020-04651-6
  38. Bennedjaj A, Bouheraoua N, Gatifossé M, Dupasquier-Fediaevsky L, Errera MH, Tazartes M, et al. Tocilizumab versus rituximab in patients with moderate to severe steroid-resistant Graves’ orbitopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(2):500-505. doi: 10.1080/09273948.2020.1808688
  39. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Currò N, Lazzaroni E, Palomba A, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves’ orbitopathy. *Thyroid*. 2021;31(5):821-828. doi: 10.1089/thy.2020.0269
  40. Wang Y, Hu H, Chen L, Zhang H, Yang T, Xu X, et al. Observation study of using a small dose of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy in seven Chinese patients: One pilot

- study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1079852. doi: 10.3389/fendo.2022.1079852
41. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2976-2979. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768861
  42. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4291-4299. doi: 10.1210/jc.2013-1804
  43. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-1502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
  44. Varley CD, Winthrop KL. Long-term safety of rituximab (risks of viral and opportunistic infections). *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(9):74. doi: 10.1007/s11926-021-01037-3
  45. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37(3):558-567. doi: 10.3899/jrheum.090856
  46. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Introna M, Rossi S, Bonara P, et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: New insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(1):122-124. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.1215
  47. Campi I, Vannucchi G, Muller I, Lazzaroni E, Currò N, Dainese M, et al. Therapy with different dose regimens of rituximab in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:790246. doi: 10.3389/fendo.2021.790246
  48. Bartalena L, Wiersinga WM. Proposal for standardization of primary and secondary outcomes in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2020;9(Suppl 1):3-16. doi: 10.1159/000510700
  49. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
  50. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al.; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-1400. doi: 10.1002/art.21778
  51. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-2581. doi: 10.1056/NEJMoa032534
  52. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor — A treatment. *Rheumatology*. 2005;32:2109-2115.
  53. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):295-303. [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
  54. Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА, Рыбакова ВВ, Насонов ЕЛ. Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(4):30-36. [Avdeeva AS, Cherkasova MB, Kusevich DA, Rybakova VV, Nasonov EL. Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(4):30-36 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36
  55. Hu Y, Chen J, Lin K, Yu X. Efficacy and safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1160936. doi: 10.3389/fendo.2023.1160936
  56. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292(5):692-716. doi: 10.1111/joim.13524
  57. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-352. doi: 10.1056/NEJMoa1910434
  58. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-1761. doi: 10.1056/NEJMoa1614949
  59. Bartalena L, Marinò M, Marcocci C, Tanda ML. Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: Moving problems from eyes to ears? *J Endocrinol Invest*. 2022;45(7):1455-1457. doi: 10.1007/s40618-022-01791-w

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

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Трошина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Лукина Г.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>



# Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 (олокизумаба) у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: влияние на воспалительную активность и исходы заболевания

Н.А. Лапкина<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>1</sup>, Н.Е. Абайтова<sup>1</sup>, Е.А. Леонтьева<sup>1</sup>, Н.В. Яльцева<sup>1</sup>, А.С. Шутов<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2,3</sup>

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

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5  
<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Лапкина Наталья Александровна, [lnaal@rambler.ru](mailto:lnaal@rambler.ru)  
**Contacts:** Natalya Lapkina, [lnaal@rambler.ru](mailto:lnaal@rambler.ru)

Поступила 09.01.2023  
Принята 18.09.2023

**Цель исследования** — оценить в реальной клинической практике эффективность терапии ингибитором интерлейкина 6 (олокизумабом) у больных ревматоидным артритом (РА) в отношении показателей клинико-лабораторной активности заболевания, а также исходов, сообщаемых самим пациентом (PROs, patient reported outcomes).

**Материал и методы.** Обследовано 10 больных с достоверным диагнозом РА: средний возраст больных составил  $45,70 \pm 17,9$  года, длительность заболевания — 9,0 (3,0; 12,0) лет. Пациенты имели умеренную или высокую активность заболевания: оценка по DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) — 5,13 (4,34; 5,80) балла; CDAI (Clinical Disease Activity Index) — 30,00 (24,00; 35,00); SDAI (Simplified Disease Activity Index) — 31,86 (24,36; 38,59).

Всем пациентам было назначено лечение олокизумабом (ОКЗ) в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом, лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами (ГК) (до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон). Трое больных ранее получали толизумаб (внутривенно 1 раз в месяц в дозе 8 мг/кг), введение которого было прекращено по административным причинам за 6–12 месяцев до назначения ОКЗ.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических, лабораторных показателей (DAS28-COЭ, SDAI, CDAI, С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП)) и исходов, которые оценивали сами пациенты (PROs): индекс HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index); общая оценка состояния здоровья больных (ОСЗБ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); оценка боли по ВАШ; оценка по шкалам FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), SF-36 (Short Form 36). В качестве психометрических методик использовались опросник «Тип отношения к болезни (ТОБОЛ)», госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), Торонтская алекситимическая шкала (TAS-26, Toronto Alexithymic Scale 26). Наблюдение проводилось до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

**Результаты.** На фоне терапии ОКЗ через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходными уровнями наблюдалось статистически значимое снижение клинических индексов активности РА: DAS28-COЭ — 5,13 (4,34; 5,80), 3,53 (2,83; 4,26) и 3,48 (2,8; 4,10) балла соответственно; CDAI — 30,00 (24,00; 35,00), 11,00 (6,0; 16,00) и 10,0 (5,0; 15,0) баллов соответственно; SDAI — 31,86 (24,36; 38,59), 11,05 (6,07; 16,07) и 10,17 (7,02; 15,02) балла соответственно; СРБ — 14,30 (7,00; 24,70), 0,70 (0,40; 0,90) и 0,65 (0,20; 3,0) мг/л соответственно. Не отмечено статистически значимой динамики СОЭ, IgM РФ и АЦЦП.

Через 3 и 6 месяцев лечения ОКЗ статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности боли по шкале ВАШ, а также наблюдалось улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI показателей усталости (FACIT-F) ( $p < 0,05$ ). Физический компонент шкалы SF-36 статистически значимо увеличился только к 6-му месяцу терапии ( $p < 0,01$ ), при этом психический компонент не претерпел существенной динамики ( $p > 0,05$ ).

В процессе терапии ОКЗ изменялось отношение пациентов к болезни: с эргопатического, неврастенического и сенситивного компонентов в профиле ТОБОЛ до ее начала к гармоничному, эргопатическому и сенситивному профилям к ее окончанию. Кроме того, начиная с 3-го месяца лечения, у больных РА преобладала адаптивная реакция на болезнь. Выявлено снижение уровня тревоги по сравнению с исходным через 3 и 6 месяцев наблюдения; показатели депрессии не претерпели существенных изменений.

**Заключение.** В целом результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности ОКЗ при РА не только в отношении снижения клинико-лабораторной активности заболевания, но и в отношении исходов, сообщаемых самим пациентом, характеризующих качество жизни и психоэмоциональное состояние больных.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ингибитор ИЛ-6, олокизумаб, активность заболевания, исходы, оцениваемые пациентом

**Для цитирования:** Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Леонтьева ЕА, Яльцева НВ, Шутов АС, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 (олокизумаба) у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: влияние на воспалительную активность и исходы заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):554–561.



# EXPERIENCE WITH THE INTERLEUKIN 6 INHIBITOR (OLOKIZUMAB) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE: INFLUENCE ON INFLAMMATORY ACTIVITY AND DISEASE OUTCOMES

Natalya A. Lapkina<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>1</sup>, Natalya E. Abaytova<sup>1</sup>, Elena A. Leontyeva<sup>1</sup>, Natalya V. Yaltseva<sup>1</sup>, Artem S. Shutov<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**The aim** of the study was to evaluate in real clinical practice the effectiveness of therapy with an interleukin-6 inhibitor (olokizumab) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in terms of clinical and laboratory activity of the disease, as well as patient-reported outcomes (PROs).

**Material and methods.** 10 patients with a reliable diagnosis of RA were examined: the average age of the patients was  $45.70 \pm 17.9$  years, the duration of the disease was 9.0 (3.0; 12.0) years. Patients were with moderate or high disease activity: DAS28-ESR – 5.13 (4.34; 5.80) points; CDAI – 30.00 (24.00; 35.00); SDAI – 31.86 (24.36; 38.59). All patients were prescribed treatment with olokizumab (OKZ) at a dose of 64 mg subcutaneously every 4 weeks against the background of therapy with methotrexate, leflunomide, non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids (GC) (up to 10 mg/day in terms of prednisolone). Three patients had previously received tocilizumab (intravenously once a month at a dose of 8 mg/kg), the administration of which was discontinued for administrative reasons 6–12 months before the appointment of OKZ.

The results of treatment were assessed by the dynamics of clinical, laboratory parameters (DAS28-ESR, SDAI, CDAI, CRP, ESR, IgM RF, ACCP) and outcomes assessed by the patients themselves (PROs): HAQ-DI index, general assessment of the health status of patients (OSZB) according to VAS, pain according to VAS; scales FACIT, SF-36. As psychometric methods, the questionnaire “Type of attitude towards the disease (TOBOL)”, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Toronto Alexithymic Scale (TAS-26) were used. Observation was carried out before treatment, after 3 and 6 months of therapy.

**Results.** Against the background of OKZ therapy, after 3 and 6 months, compared with the baseline, there was a significant decrease in the clinical indices of RA activity: DAS28-ESR – 5.13 (4.34; 5.80), 3.53 (2.83; 4.26) and 3.48 (2.8; 4.10) points respectively; CDAI – 30.00 (24.00; 35.00), 11.00 (6.0; 16.00) and 10.0 (5.0; 15.0) points respectively; SDAI – 31.86 (24.36; 38.59), 11.05 (6.07; 16.07) and 10.17 (7.02; 15.02) points respectively; CRP – 14.30 (7.00; 24.70), 0.70 (0.40; 0.90) and 0.65 (0.20; 3.0) mg/l respectively. No significant dynamics of ESR, RF IgM and ACCP was noted.

After 3 and 6 months of treatment with OKZ, there was a significant decrease in OSZB and pain severity according to the VAS scale, and an improvement in the functional state of patients was observed according to the HAQ-DI questionnaire of fatigue indicators (FACIT-F) ( $p < 0.05$ ). The physical component of the SF-36 scale increased significantly only by the 6th month of therapy ( $p < 0.01$ ), while the mental component did not undergo significant changes ( $p > 0.05$ ). In the process of treatment of OKZ, the attitude of patients to the disease changed from the ergopathic, neurasthenic and sensitive components in the TOBOL profile, before it began, then by its end, the dominant ones were harmonious, ergopathic and sensitive profiles. In addition, starting from the 3rd month of treatment in patients with RA, an adaptive response to the disease prevailed. A decrease in the level of anxiety was revealed, compared with the baseline, after 3 and 6 months of observation, depression indicators did not change significantly.

**Conclusion.** In general, the results of this study indicate the effectiveness of ICD in RA, not only in terms of reducing the clinical and laboratory activity of the disease, but also in terms of outcomes reported by the patient himself, characterizing the quality of life and the psycho-emotional state of patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, IL-6 inhibitors, olokizumab, disease activity, patient's reported outcomes

**For citation:** Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Leontyeva EA, Yaltseva NV, Shutov AS, Nasonov EL.

Experience with the interleukin 6 inhibitor (Olokizumab) in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Influence on inflammatory activity and disease outcomes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):554–561 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-554-561

## Введение

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

Центральное место в развитии суставной деструкции и системного воспаления при РА занимает интерлейкин 6 (ИЛ-6) [2–5]. Он вызывает развитие локального воспаления, индуцирует костную деструкцию, образование паннуса, стимулирует продукцию аутоантител В-клетками, белков острой фазы воспаления, участвует в развитии анемии, лихорадки, поражении ЦНС, влияет на развитие хронической боли, способствуя периферической и центральной сенситизации.

Кроме того, ИЛ-6 играет важную роль в индукции и прогрессировании аффективных расстройств (депрессия, тревожность) за счет усиления воспалительной реакции, прямого влияния на ноцицептивные нейроны и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГН) ось [6–7].

Таким образом, ИЛ-6 играет плеiotропную роль в иммунных, метаболических, нейроэндокринных и нейропсихологических процессах и активно участвует в развитии комплексного фенотипа системного РА.

Согласно современным рекомендациям, для оценки эффективности лечения РА следует не только анализировать показатели клинико-лабораторной активности заболевания, но и оценивать исходы, сообщаемые самим пациентом (PROs, patient's reported outcomes), характеризующие качество

жизни пациентов, а также психоэмоциональный статус [8–9].

В связи с этим значительный интерес представляет российский препарат олокизумаб (ОКЗ) гуманизированное моноклональное антитело (IgG4 каппа), специфически нейтрализующее ИЛ-6. Это первый прямой антагонист ИЛ-6 [10]. Он показал свою эффективность и безопасность в терапии больных РА на всех этапах клинических исследований, проведенных как в Российской Федерации [11–13], так и за рубежом [14–17]. При этом в отечественной литературе его применение в реальной клинической практике базируются лишь на описании отдельных клинических случаев [18], а публикации об его эффективности в отношении исходов, сообщаемым самим пациентом, а также о влиянии на психоэмоциональный статус основаны на данных рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1) [19].

**Цель** исследования – оценить в реальной клинической практике эффективность терапии олокизумабом больных ревматоидным артритом в отношении показателей клинко-лабораторной активности заболевания, а также исходов, сообщаемых самим пациентом (PROs).

## Материал и методы

В исследование включено 10 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [20] (табл. 1).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом, Ме (25-й; 75-й перцентили)

| Признаки                                          | Значение             |
|---------------------------------------------------|----------------------|
| Пол (м/ж), <i>n</i>                               | 2/8                  |
| Возраст (годы)                                    | 45,70±17,9           |
| Длительность заболевания (годы)                   | 9,0 (3,0; 12,0)      |
| Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), <i>n</i> | 1/6/3/0              |
| ФК (I/II/III/IV), <i>n</i>                        | 3/6/1/0              |
| DAS28                                             | 5,13 (4,34; 5,80)    |
| CDAI                                              | 30,00 (24,00; 35,00) |
| SDAI                                              | 31,86 (24,36; 38,59) |
| HAQ-DI (баллы)                                    | 1,06 (0,87; 1,75)    |
| COЭ                                               | 16,50 (11,00; 37,00) |
| СРБ                                               | 14,30 (7,00; 24,70)  |
| РФ-позитивные, <i>n</i>                           | 5                    |
| АЦЦП-позитивные, <i>n</i>                         | 8                    |
| Предшествующая терапия, <i>n</i>                  |                      |
| • метотрексат                                     | 7                    |
| • лефлуномид                                      | 2                    |
| • глюкокортикоиды                                 | 8                    |
| • тоцилизумаб                                     | 3                    |

**Примечание:** ФК – функциональный класс; DAS28 – Disease Activity Score 28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; COЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

Большинство (80,0%) пациентов были женщины среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинсодержащим белкам (АЦЦП), с II и III рентгенологической стадией, умеренной и высокой активностью заболевания.

Всем пациентам было назначено лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом, лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами (ГК) (до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон). Трое больных ранее получали тоцилизумаб (внутривенно 1 раз в месяц в дозе 8 мг/кг), введение которого было прекращено по административным причинам за 6–12 месяцев до назначения ОКЗ.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 10 см), индексы DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), С-реактивный белок (СРБ), СОЭ. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR [21].

Исходы, которые оценивали сами пациенты (PROs) включали: функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) (от 0 до 3 баллов) [22, 23]; общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) (от 0 до 10 см) по ВАШ [22]; оценку боли по ВАШ (от 0 до 10 см) [22]; оценку усталости по шкале FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) (от 0 до 52 баллов) [24]; оценка качества жизни по физическому и психическому компонентам шкалы SF-36 (Short Form 36) [25]. В качестве психометрических методик использовались опросник «Тип отношения к болезни (ТОБОЛ)» [26], госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [27], Торонтская алекситимическая шкала (TAS-26, Toronto Alexithymic Scale 26) [28]. Наблюдение проводилось до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови измеряли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Сапфир 400» (Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом (25-й; 75-й перцентили), среднего значения (*m*) и стандартного отклонения (SD). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Динамика клинических и лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом, Ме (25-й; 75-й перцентили)

| Признаки                                       | Исходный уровень     | Через 3 месяца       | Через 6 месяцев      |
|------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ЧБС                                            | 9,0 (7,0; 13,0)      | 3,0 (2,0; 4,0)*      | 2,5 (0,0; 5,0)*      |
| ЧПС                                            | 8,5 (7,0; 13,0)      | 2,5 (0,0; 4,0)*      | 1,5 (1,0; 4,0)*      |
| CDAI                                           | 30,00 (24,00; 35,00) | 11,00 (6,0; 16,00)*  | 10,0 (5,0; 15,0)*    |
| SDAI                                           | 31,86 (24,36; 38,59) | 11,05 (6,07; 16,07)* | 10,17 (7,02; 15,02)* |
| DAS28-COЭ                                      | 5,13 (4,34; 5,80)    | 3,53 (2,83; 4,26)*   | 3,48 (2,8; 4,10)*    |
| Ремиссия (DAS28<2,6), <i>n</i>                 | 0                    | 1                    | 2                    |
| Низкая активность (DAS28≤3,2), <i>n</i>        | 0                    | 3                    | 1                    |
| Умеренная активность (3,2<DAS28≤5,1), <i>n</i> | 5                    | 6                    | 7                    |
| Высокая активность (DAS28>5,1), <i>n</i>       | 5                    | 0                    | 0                    |
| СОЭ (мм/час)                                   | 16,50 (11,00; 37,00) | 15,50 (10,0; 18,0)   | 16,5 (7,0; 20,0)     |
| СРБ (мг/л)                                     | 14,30 (7,00; 24,70)  | 0,70 (0,40; 0,90)*   | 0,65 (0,20; 3,0)*    |
| IgM РФ (МЕ/мл)                                 | 9,0 (0,00; 218,00)   | 22,00 (0,00; 50,00)  | 30,5 (00,0; 80,0)    |
| АЦЦП (Ед/мл)                                   | 14,10 (11,98; 29,44) | 14,44 (9,55; 35,02)  | 12,08 (8,02; 39,21)  |

**Примечание:** ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; DAS28-COЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

## Результаты

### 1. Динамика клинических и лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом

На фоне терапии ОКЗ через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем наблюдалось статистически значимое снижение клинических индексов активности РА (табл. 2).

Так, если в начале терапии ЧБС составляло 9,0 (7,0; 13,0) балла, а ЧПС – 8,5 (7,0; 13,0) балла, то через 3 месяца эти значения статистически значимо уменьшились – соответственно до 3,0 (2,0; 4,0) и 2,5 (0,0; 4,0) балла ( $p < 0,05$ ), а к 6-му месяцу они составили 2,5 (0,0; 5,0) и 1,5 (1,0; 4,0) балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца лечения наблюдалось статистически значимое снижение индексов воспалительной активности РА (DAS28-COЭ, CDAI и SDAI) по сравнению с исходным визитом, которое сохранялось весь период наблюдения ( $p < 0,05$ ).

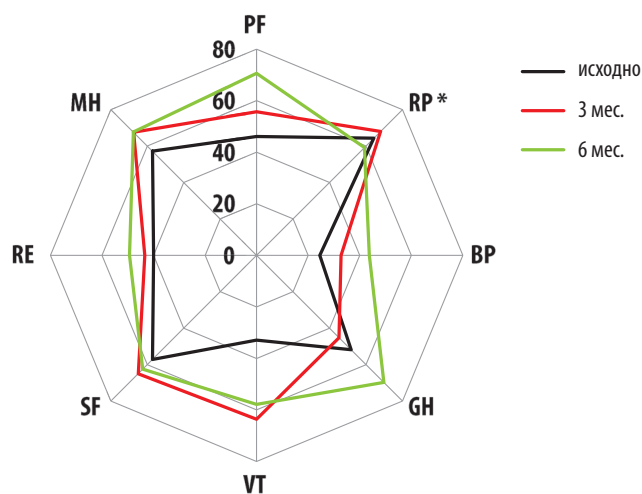
Обнаружено статистически значимое снижение уровня СРБ через 3 месяца лечения, которое сохранялось весь период наблюдения ( $p < 0,05$ ). Не отмечено статистически значимых различий показателей СОЭ, концентрации IgM РФ и АЦЦП на фоне проводимой терапии ( $p > 0,05$ ).

### 2. Динамика исходов (PROs), оцениваемых самим пациентом, на фоне терапии олокизумабом

Через 3 месяца лечения ОКЗ больных РА статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности боли по шкале ВАШ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Выявлено статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI через 3 и 6 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ). Достижение минимального клинически значимого улучшения ( $\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$ ) наблюдалось у 7 пациентов через 3 месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения; «функциональная ремиссия» ( $\text{HAQ} \leq 0,5$ ) была достигнута у 5 больных РА к 6-му месяцу терапии.

На фоне применения ОКЗ отмечалось статистически значимое улучшение показателей усталости (FACIT-F) как через 3, так и через 6 месяцев лечения ( $p < 0,01$ ). Физический компонент шкалы SF-36 статистически значимо увеличился только к 6-му месяцу терапии ( $p < 0,01$ ), при этом психический компонент не претерпел существенной динамики ( $p > 0,05$ ).

При оценке отдельных доменов качества жизни по шкале SF-36 через 6 месяцев терапии отмечено статистически значимое снижение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием; остальные показатели остались стабильными (рис. 1).

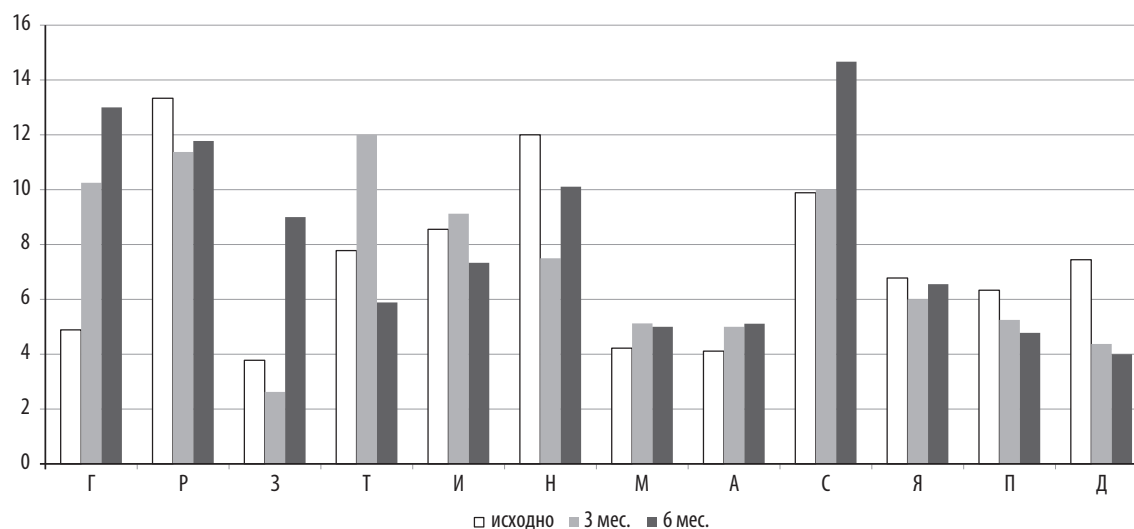


**Рис. 1.** Динамика показателей SF-36 у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом ( $m \pm SD$ ): \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; PF – физическое функционирование (Physical Functioning); RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role Physical); BP – интенсивность боли (Bodily Pain); GH – общее состояние здоровья (General Health); VT – жизненная активность (Vitality); SF – социальное функционирование (social functioning); RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional); MH – психическое здоровье (Mental Health)

**Таблица 4.** Динамика блоков ТОБОЛ у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом, Ме (25-й; 75-й перцентили)

| Блоки ТОБОЛ | Исходный уровень     | Через 3 месяца       | Через 6 месяцев      |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| I, баллы    | 22,00 (6,00; 36,00)  | 38,75 (11,00; 58,00) | 33,78 (0,00; 78,00)  |
| II, баллы   | 36,67 (24,00; 46,00) | 24,25 (0,00; 41,50)  | 33,44 (23,00; 39,00) |
| III, баллы  | 30,44 (25,00; 41,00) | 25,63 (12,00; 35,50) | 30,00 (13,00; 51,00) |

**Примечание:** I блок – адаптивное реагирование на болезнь; II блок – интерпсихическая дезадаптация; III блок – интрапсихическая дезадаптация



**Рис. 2.** Динамика средних значений компонентов ТОБОЛ у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом: Г – гармоничный; Р – эргопатический; З – анозогнозический; Т – тревожный; И – ипохондрический; Н – неврастенический; М – меланхолический; А – апатический; С – сенситивный; Я – эгоцентрический; П – паранойальный; Д – дисфорический

При анализе отношения пациентов к болезни отмечено, что до начала терапии ОКЗ доминирующими в профиле ТОБОЛ были эргопатический, неврастенический и сенситивный компоненты, а через 6 месяцев – гармоничный, эргопатический и сенситивный (рис. 2); различия не достигали, однако, статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Выявлена тенденция к изменению в процессе лечения блоков ТОБОЛ ( $p > 0,05$ ). Так, если до начала терапии доминирующим являлся II блок (интрапсихическое реагирование), то начиная с 3-го месяца и далее преобладал I блок, характерный для адаптивной реакции на болезнь (табл. 4).

До начала терапии у больных РА показатели тревоги и депрессии по шкале HADS составили соответственно 9,11 (7,0; 12,0) и 6,42 (5,0; 9,0) балла, что свидетельствует о наличии у них субклинически выраженной тревоги при отсутствии депрессии. В процессе терапии ОКЗ у пациентов РА выявлена тенденция к снижению уровня тревоги по сравнению с исходным через 3 и 6 месяцев наблюдения: 9,11 (7,0; 12,0), 7,42 (4,00; 11,00) и 5,88 (2,00; 10,00) балла соответственно ( $p > 0,05$ ). Показатели депрессии не претерпели существенных изменений: 6,42 (5,0; 9,0), 6,80 (6,00; 8,00) и 5,00 (2,00; 7,00) баллов соответственно ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

Высокая эффективность и безопасность применения ОКЗ у больных РА подтверждена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в рамках программы CREDO [11–17].

По данным фазы III CREDO 1 проведена оценка эффективности подкожной формы препарата олокизумаб в дозе 64 мг каждые 2 недели и каждые 4 недели у пациентов с активным РА, недостаточно контролируемым терапией метотрексатом. Терапия ОКЗ оказалась значительно эффективнее плацебо в отношении снижения активности РА вне зависимости от индекса массы тела, уровня РФ и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительности РА [11, 12].

В 24-недельном многоцентровом исследовании CREDO 2 сравнивали эффективность ОКЗ подкожно в различных дозах (64 мг каждые 2 недели и каждые 4 недели), адалимумаба (40 мг каждые 2 недели) и плацебо у больных РА с недостаточным ответом на метотрексат. Клиническая эффективность ОКЗ вне зависимости от дозы введения по критериям ACR 20 к 12-й неделе превосходила плацебо (70,3%, 71,4% и 44,4% соответственно) и не уступала адалимумабу (66,9%). Кроме того, частота достижения ремиссии по индексу CDAI  $\leq 2,8$  к 24-й неделе терапии была выше в группах пациентов, находящихся на лечении ОКЗ (11,2% и 12,1% соответственно) и адалимумабом (13,0%) по сравнению с плацебо (4,1%) [13]. Кроме того, результаты международных исследований демонстрируют эффективность олокизумаба у больных, не ответивших не только на стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), но и на ингибиторы фактора некроза опухоли [16–17].

Результаты настоящего наблюдения согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ОКЗ у пациентов с высокой и умеренной активностью РА,



резистентных к стандартному лечению БПВП, приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI. Не отмечено статистически значимых различий в динамике концентрации IgM РФ и АЦПП на фоне проводимой терапии. По нашему мнению, отсутствие статистически значимой динамики СОЭ на фоне проводимой терапии при статистически значимом снижении индексов DAS28-СОЭ, SDAI и концентрации СРБ является косвенным подтверждением того, что выраженный клинический эффект ОКЗ достигается преимущественно за счет подавления секреции ИЛ-6.

Важной составляющей оценки эффективности лечения РА является анализ не только стандартных показателей клинической активности заболевания, но и исходов, сообщаемых самим пациентом. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1), отмечена эффективность ОКЗ в сравнении с плацебо в отношении исходов, оцениваемых самим пациентом: боли, усталости, общей оценки активности заболевания пациентом, оценке функционального состояния, качества жизни (физического и психического компонентов шкалы SF-36) [19].

В проведенном нами исследовании у больных РА на фоне терапии ОКЗ также статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности боли по шкале ВАШ. Кроме того, наблюдалось статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI и снижение усталости по шкале FACIT-F через 3 и 6 месяцев наблюдения. При этом физический компонент шкалы SF-36 статистически значимо увеличился только к 6-му месяцу терапии, а психический компонент не претерпел существенных изменений. Анализ отдельных доменов качества жизни по шкале SF-36 показал статистически значимое снижение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, к 6-му месяцу терапии; динамики других показателей не было выявлено.

В процессе терапии ОКЗ изменялось и отношение пациентов к болезни — с эргопатического, неврастенического и сенситивного компонента в профиле ТООБЛ до ее начала к доминирующим гармоничному, эргопатическому и сенситивному профилям к ее окончанию. Кроме того, начиная с 3-го месяца лечения, у больных РА преобладала адаптивная реакция на болезнь.

Механизмы, лежащие в основе участия ИЛ-6 в развитии депрессии или расстройств настроения, до конца не изучены. В литературе обсуждается влияние ИЛ-6 на ГГН ось и секрецию кортизола [7, 29]. Дисрегуляция ГГН оси

в настоящее время рассматривается как важный фактор, связанный с депрессивным поведением [30, 31].

Так, ряд исследований продемонстрировал повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, спинномозговой жидкости у пациентов с депрессивными расстройствами [32, 33]. В то же время предварительные результаты свидетельствуют о положительном эффекте ингибиторов ИЛ-6 в отношении большого депрессивного расстройства [34].

Данные, недавно опубликованного одноцентрового, проспективного (в течение 6 месяцев), рандомизированного, сравнительного исследования IV фазы по оценке эффективности ОКЗ в отношении симптомов депрессии у 49 больных РА с умеренной/высокой степенью активности и недостаточным контролем на фоне БПВП, свидетельствуют об его антидепрессивном эффекте [35]. Применение ОКЗ у пациентов с РА, приводило к уменьшению частоты нарушений сна, но полный регресс симптомов депрессии при его изолированном, без психофармакотерапии, назначении наблюдался только в 25% случаев, преимущественно у больных с малой депрессией. Авторы полагают, что оптимальным для полного регресса депрессии, тревоги и уменьшения частоты и выраженности когнитивных нарушений у больных РА является сочетание применения ОКЗ и психофармакотерапии.

Нами в процессе терапии ОКЗ у пациентов РА также выявлена тенденция к снижению уровня тревоги, по сравнению с исходным, через 3 и 6 месяцев наблюдения. При этом показатели депрессии не претерпели существенных изменений, что возможно связано с их изначально низким уровнем в данной группе, а также отсутствием дополнительного назначения психофармакотерапии у наших больных.

В целом результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности ОКЗ при РА не только в отношении снижения клинико-лабораторной активности заболевания, но и в отношении исходов, сообщаемых самим пациентом, характеризующих качество жизни и психоэмоциональное состояние больных, в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных РА.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- 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
- Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибирование интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of inter-

- leukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Obreja O, Biasio W, Andratsch M, Lips KS, Rathee PK, Ludwig A, et al. Fast modulation of heat-activated ionic current by proinflammatory interleukin 6 in rat sensory neurons. *Brain*. 2005;128(Pt 7):1634-1641. doi: 10.1093/brain/awh490
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332:1351-1362. doi: 10.1056/NEJM199505183322008
- Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans.

- J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1690-1694. doi: 10.1210/jcem.77.6.8263159
8. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care.* 2008;14(4):234.
  9. Van Tuyl LH, Michaud K. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(2):219-237. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010:2250-2256
  10. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
  11. Nasonov E, Fatenejad S, Korneva E, Krechikova D, Maslyansky A, Plaksina T, et al. Safety and efficacy of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate – CREDO1 study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-methotrexate-credo1-study> (Accessed: 7th July 2020).
  12. Nasonov E, Stoilov R, Tyabut T on behalf of Saeed Fatenejad (United States of America), Krechikova D, Korneva E, Maslyansky A, et al. OP0021 Olokizumab, monoclonal antibody against IL6, in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of phase III CREDO-1 study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:16-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1688
  13. 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
  14. Kretsos K, Jullion A, Zamacona M, Harari O, Shaw S, Boulanger B, et al. Model-based optimal design and execution of the first-inpatient trial of the anti-IL-6, olokizumab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3(6):e119. doi: 10.1038/psp.2014.17
  15. 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
  16. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: Outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1607-1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
  17. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):15-23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
  18. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Буланов НМ, Шевцова ТП, и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(2): 67-74. [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, Gulyaev SV, Bulanov NM, Shevtsova TP, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021;30(2):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-67-74
  19. Насонов ЕЛ, Лисицина ТА, Зоннова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
  20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham 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
  21. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ (ред.). Ревматоидный артрит. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL, Karateev DE (eds). Rheumatoid arthritis. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
  22. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993;36(6):729-740. doi: 10.1002/art.1780360601
  23. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: Status and review. *Arthritis Care Res.* 1992;5(3):119-129. doi: 10.1002/art.1790050303
  24. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):811-819.
  25. Ware JE, Kosinski M, Keller SK: SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston:New England Medical Center, The Health Institute;1994.
  26. Вассерман ЛИ, Вукс АЯ, Иовлев БВ, Карпова ЭБ. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей. СПб.;2005. [Vasserman LI, Vuks AY, Iovlev BV, Karpova EB. Psychological diagnostics of attitude towards illness. A manual for doctors. Saint Petersburg;2005 (In Russ.)].
  27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716
  28. Ереско ДБ, Исурина ГЛ, Кайдановская ЕВ, Карвасарский БД, Карпова ЭБ, Корепанова ТГ, и др. Алекситимия и методы её определения при пограничных психосоматических расстройствах. Пособие для врачей и медицинских психологов. СПб.;2005. [Eresko DB, Isurina GL, Kaidanovskaya EV, Karvasarsky BD, Karpova EB, Korepanova TG, et al. Alexithymia and methods for its determination in borderline psychosomatic disorders. A manual for doctors and medical psychologists. Saint Petersburg;2005 (In Russ.)].
  29. Vallieres L, Rivest S. Interleukin-6 is a needed proinflammatory cytokine in the prolonged neural activity and transcriptional activation of corticotropin-releasing factor during endotoxemia. *Endocrinology.* 1999;140(9):3890-3903. doi: 10.1210/endo.140.9.6983
  30. Du X, Pang TY. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating comorbid depression in neurodegenerative diseases? *Front Psychiatry.* 2015;6:32. doi: 10.3389/fpsyt.2015.00032
  31. Girotti M, Donegan JJ, Morilak DA. Influence of hypothalamic IL-6/gp130 receptor signaling on the HPA axis response to chronic stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(7):1158-1169. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.004
  32. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
  33. Kern S, Skoog I, Börjesson-Hanson A, Blennow K, Zetterberg H, Ostling S, et al. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8

- in current depression in older women. Results from a population-based sample. *Brain Behav Immun*. 2014;41:55-58. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.006
34. Zhou AJ, Lee Y, Salvatore G, Hsu B, Fonseka TM, Kennedy SH, et al. Sirukumab: A potential treatment for mood disorders? *Adv Ther*. 2017;34(1):78-90. doi: 10.1007/s12325-016-0455-x
  35. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного

расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198

**Лапкина Н.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>  
**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>  
**Абайтова Н.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-0401>  
**Леонтьева Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7979-1313>  
**Яльцева Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7834-0775>  
**Шутов А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-5948>  
**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Распространенность факторов риска развития ишемической болезни сердца у больных подагрой

Е.И. Маркелова<sup>1</sup>, М.С. Елисеев<sup>2</sup>, Е.В. Ильиных<sup>2</sup>, Д.Е. Каратеев<sup>1</sup>,  
С.И. Глухова<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute 129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 61/2  
<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Маркелова Евгения Иннокентьевна, [evgenia-i.m@yandex.ru](mailto:evgenia-i.m@yandex.ru)  
**Contacts:** Evgenia Markelova, [evgenia-i.m@yandex.ru](mailto:evgenia-i.m@yandex.ru)

Поступила 06.07.2023  
Принята 18.09.2023

**Введение.** Подагра ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, поэтому связь ишемической болезни сердца (ИБС) с подагрой заслуживает пристального изучения. **Цель исследования** — уточнить частоту ишемической болезни сердца и случаев развития инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин с подагрой, выявить факторы (традиционные для сердечно-сосудистых заболеваний и связанные с подагрой), ассоциирующиеся с повышенным риском развития ишемической болезни сердца в данной когорте.

**Материал и методы.** В исследование включено 286 пациентов мужского пола старше 18 лет с диагнозом подагры; медиана возраста — 51,2 [42,8; 59,4] года, длительности заболевания — 6,2 [3,8; 12,1] года. Пациентам выполнено стандартное клиническое обследование, скрининг традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ. Проведен анализ влияния различных факторов на развитие ИБС у больных подагрой методом вычисления отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) с построением графиков форест-плот.

**Результаты.** ИБС выявлена у 111 (38,8%) пациентов (у 29,7% в анамнезе был ИМ). Пациенты с ИБС были старше, чем больные без ИБС (медиана возраста — 56,7 [52,1; 61,1] и 46,2 [40,6; 53,4] года соответственно), имели большую длительность подагры (9,3 [4,7; 15,1] и 5,6 [3,3; 9,7] года соответственно;  $p < 0,05$ ). Выявлена связь с развитием ИБС у больных подагрой следующих параметров: абдоминального ожирения (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,2–10,9), семейного анамнеза ИБС (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,7), длительности подагры более 10 лет (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,6–4,7), возраста дебюта подагры старше 35 лет (ОШ=5,5; 95% ДИ: 2,6–11,7), внутрикостных тофусов (ОШ=3,03; 95% ДИ: 1,8–5,01), нефролитиаза (ОШ=1,7; 95% ДИ: 1,04–3,04), хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе (ОШ=5,6; 95% ДИ: 2,7–11,4), сывороточного уровня общего холестерина (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,0–2,8), сывороточного уровня общего креатинина (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,2–5,1).

**Заключение.** В выборке больных подагрой мужского пола выявлена высокая распространенность ИБС (38,8%), у трети из них был в анамнезе ИМ. По данным статистического анализа выявлена связь между тяжестью течения подагры, ТФР ССЗ, ХБП в анамнезе и наличием ИБС, позволяющая предположить взаимоусиливающее влияние данных факторов на риск развития ИБС у больных подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, ишемическая болезнь сердца, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Ильиных ЕВ, Каратеев ДЕ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ.

Распространенность факторов риска развития ишемической болезни сердца у больных подагрой.

*Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):562–568.

## THE PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED WITH CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH GOUT

Evgenia I. Markelova<sup>1</sup>, Maxim S. Eliseev<sup>2</sup>, Ekaterina V. Ilinykh<sup>2</sup>, Dmitry E. Karateev<sup>1</sup>,  
Svetlana I. Gluhova<sup>2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>2,3</sup>

**Background.** Gout is associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD) morbidity and mortality. Therefore, an association between coronary heart disease (CHD) and gout deserves careful examination.

**The aim** of this study was to determine the prevalence of CHD and factors associated with CHD in patients (pts) with gout.

**Methods.** 286 male patients with gout were included; age — 51.2 [42.8; 59.4] years (ys), disease duration — 6.2 [3.8; 12.1] ys. All patients underwent standard clinical examination, screening traditional risk factors (TRF) of CVD. We estimated the adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

**Results.** CHD was found in 111 out of the 286 pts (38.8%), MI had a history in 29.7%. Compared to individuals with CHD, participants without CHD were older (56.7 [52.1; 61.1] vs 46.2 [40.6; 53.4] ys), had longer duration of gout (9.3 [4.7; 15.1] vs 5.6 [3.3; 9.7] ys) (for all  $p < 0.05$ ). Abdominal obesity (OR=3.6; 95% CI: 1.2–10.9), family history of CHD (OR=2.2; 95% CI: 1.3–5.4), disease duration of gout more 10 ys (OR=2.8; 95% CI: 1.6–4.7), age of gout onset  $< 35$  ys (OR=5.5; 95% CI: 2.6–11.7), intraosseous tophi (OR=3.03; 95% CI: 1.8–5.01), nephrolithiasis (OR=1.7; 95% CI: 1.04–3.04), renal failure (OR=5.6; 95% CI: 2.7–11.4), serum total cholesterol (TC) (OR=1.6; 95% CI: 1.0–2.8), serum creatinine (OR=2.5; 95% CI: 1.2–5.1), increased the risk for CHD in patients with a gout.

**Conclusions.** The prevalence of CHD was 38.8% among individuals with gout (third of patients had a history of MI 29.7%). Our study showed that both TRFs of CVD and the severity of gout and a history of renal failure contribute to the development of CHD in patients with gout.

**Key words:** gout, coronary heart disease, traditional risk factors of cardiovascular disease, chronic kidney disease

**For citation:** Markelova EI, Eliseev MS, Ilinykh EV, Karateev DE, Gluhova SI, Nasonov EL. The prevalence and factors associated with coronary heart disease in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(5):562–568 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-562-568



Подагра является наиболее распространенным в мире воспалительным артритом, развивающимся преимущественно у мужчин на фоне устойчивого повышения уровня уратов в сыворотке крови и с постепенным увеличением его распространенности с возрастом [1]. Данные многочисленных исследований демонстрируют связь подагры с коморбидной патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни почек, эректильную дисфункцию, синдром обструктивного апноэ сна, остеопороз, венозную тромбоземболию [2]. В большой когорте больных подагрой более половины смертей приходилось на ССЗ, и смертность от ССЗ возрастала с увеличением тяжести подагры [3]. Отмечена связь подагры с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) [2]. В ряде независимых исследований показано, что высокий риск ИБС сохраняется после внесения в статистический анализ поправки на традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ как у мужчин [4, 5], так и у женщин [6]. Механизмы раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у данной категории больных неоднозначны и кроются в сочетании таких предпосылок, как хроническое воспаление и высокая распространенность ТФР ССЗ [1]. В современных работах неоднозначно оценивается влияние непосредственно гиперурикемии (ГУ) как причины развития ИБС. Менделевский рандомизационный анализ показал, что сывороточная мочевая кислота (МК), вероятно, не является причинным фактором ИБС, хотя и увеличивает риск внезапной сердечной смерти [7]. С другой стороны, ГУ может индуцировать отложение кристаллов в стенках сосудов, что способствует нарушению функции эндотелия и гладкой мускулатуры, развитию атеросклероза путем активации ренин-ангиотензиновой системы [8]. При гистологическом исследовании коронарных артерий, фиксированных спиртом, J.J. Park и соавт. [9] обнаружили кристаллы, имеющие двойное лучепреломление, и предположили, что кристаллы МК, присутствующие в коронарных артериях, могут играть роль триггера воспаления, как и при воспалительном процессе в суставах. Отложение кристаллов МК в коронарных артериях потенциально может запускать воспалительный каскад, который приводит к тромбозу и ИМ [9]. Таким образом, актуальными проблемами являются изучение распространенности ИБС и факторов, влияющих на развитие ИБС у больных подагрой.

**Цель** исследования — уточнить распространенность ишемической болезни сердца и влияние традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на ее развитие в выборке больных подагрой мужского пола, жителей Москвы и Московской области.

### Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ базы данных, включающей 286 пациентов мужского пола, жителей Москвы и Московской области, обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2001 по 2005 г. В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом подагры [10]. Критерии включения: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз подагры. Критерии исключения: наличие других воспалительных заболеваний суставов; недавно перенесенные генерализованные инфекции (исключая простудные заболевания) и сопутствующие воспалительные заболевания в стадии

обострения; злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание. Диагноз ИБС устанавливался кардиологом на основании совокупности жалоб (клиника стенокардии), данных анамнеза (сердечно-сосудистые ТФР), выявления признаков коронарной недостаточности (ишемии, в том числе безболевой) по данным электрокардиографии (ЭКГ), проб с физической нагрузкой, суточного мониторирования ЭКГ и/или наличия патологического зубца Q, данным медицинской документации с указанием на эпизод преходящих ишемических нарушений на ЭКГ в сочетании с повышением уровня тропонина [11].

На момент включения в исследования всем больным осуществлялась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях на кардиографе «Fukuda» (Япония). У всех пациентов оценивали ТФР ССЗ: возраст, наличие ожирения, статус курения, отягощенный семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин), сахарный диабет (СД), дислипидемию [12]. Дислипидемия расценивалась как повышение уровня общего холестерина (ОХС)  $\geq 5,0$  ммоль/л; холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $\geq 3,0$  ммоль/л и у больных с ИБС  $\geq 1,4$  ммоль/л; триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л; снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $\leq 1,2$  ммоль/л у женщин и  $\leq 1,0$  ммоль/л у мужчин [12]. Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> соответствовал ожирению [12]. Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии (ОТ)  $\geq 94$  см [12]. Злоупотребление алкоголем было определено как употребление более 14 единиц в неделю (1 единица соответствует 125 мл вина или 250 мл пива) [13]. Пациентам выполнялось биохимическое исследование крови стандартными методами, включавшее оценку содержания креатинина (норма у мужчин — 70–114 мкмоль/л). Уровень МК в сыворотке крови определяли с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Состояние нормоурикемии регистрировалось при сывороточном уровне МК <360 мкмоль/л [14]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе «BN ProSpec» (Siemens, Германия), за повышенный был принят уровень >5 мг/л.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна — Уитни. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий  $\chi^2$ . Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проведен анализ влияния различных факторов на развитие ИБС у больных подагрой методом вычисления отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) с построением графиков форест-плот.

### Результаты

Медиана возраста больных подагрой на момент обращения составляла 51,2 [42,8; 59,4] года, длительности подагры — 6,2 [3,8; 12,1] года. Постоянно уратснижающую терапию (УСТ) аллопуринолом получали 25 (8,7%), эпизодически — 71 (24,8%) пациент. Постоянно один

из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапевтической дозе принимал 71 (24,8%) пациент, для купирования острого артрита – 254 (88,8%) пациента.

ИБС выявлена у 111 (38,8%) больных подагрой. В зависимости от наличия/отсутствия ИБС больные подагрой были разделены на две группы: в I группу вошли 111 (38,8%) пациентов с ИБС, во II – 175 (61,2%) пациентов без ИБС. ИМ присутствовал в анамнезе у 33 (29,7%) пациентов I группы. На момент обращения больные I группы были старше, имели большую длительность подагры и более поздний возраст начала подагры. По сравнению с пациентами II группы у них было больше пораженных суставов, чаще встречались внутрикостные тофусы, нефролитиаз. По сывороточному уровню СРБ и МК, частоте развития приступов острого артрита в год, длительности последнего обострения, встречаемости подкожных тофусов обе группы были сопоставимы. В I группе чаще, чем во II, выявлялась хроническая болезнь почек (ХБП): у 35 (31,5%) и 11 (6,3%) пациентов соответственно ( $p<0,001$ ), а также была выше концентрация сывороточного креатинина.

УСТ аллопуриномом постоянно проводилась у 10,8% и 7,4%, периодически – у 27% и 23,4% пациентов I и II группы соответственно ( $p>0,05$ ). Большинство (89,2% и 88,6% соответственно) пациентов I и II групп принимали один из НПВП для купирования острого артрита ( $p>0,05$ ). В качестве постоянной терапии один из НПВП в терапевтической дозе чаще принимали в I, чем во II группе (34,2% и 18,8% пациентов соответственно;  $p<0,01$ ). Не выявлено различий между пациентами обеих групп по отсутствию приема НПВП (табл. 1).

При оценке распространенности ТФР ССЗ отмечено, что у пациентов I группы чаще встречались артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа, отягощенный семейный анамнез раннего развития ИБС по сравнению с пациентами II группы. Во II группе чаще выявлялось злоупотребление алкоголем. Между пациентами I и II групп не обнаружено различий по показателям липидного профиля и частоте курения (табл. 2).

По данным проведенного статистического анализа выявлена связь между развитием ИБС и тяжестью течения подагры: поражением более 5 суставов (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,9–5,6), наличием внутрикостных тофусов (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,8–5,0), нефролитиазом (ОШ=1,7; 95% ДИ: 1,0–3,0), длительностью подагры более 10 лет (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,6–4,7), дебютом подагры в возрасте старше 35 лет (ОШ=5,5; 95% ДИ: 2,6–11,7), приемом одного из НПВП постоянно и/или для купирования острого артрита (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,2–3,1), ХБП в анамнезе (ОШ=5,6; 95% ДИ: 2,7–11,4) (рис. 1).

Выявлено влияние ТФР ССЗ у больных подагрой на риск развития ИБС: абдоминального ожирения (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,2–10,9), отягощенного семейного анамнеза раннего развития ИБС (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,7), возраста старше 40 лет (ОШ=17,6; 95% ДИ: 4,1–74,6) (рис. 2).

Также обнаружено влияние на риск развития ИБС у больных подагрой таких лабораторных параметров крови, как повышение сывороточного уровня общего холестерина (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,0–2,8) и креатинина (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,2–5,1) (рис. 3). Однако нами не было выявлено взаимосвязи между содержанием МК в сыровотке и риском развития ИБС (ОШ=1,6; 95% ДИ: 0,7–3,4) (рис. 3).

**Таблица 1.** Характеристика больных подагрой с ишемической болезнью сердца и без нее

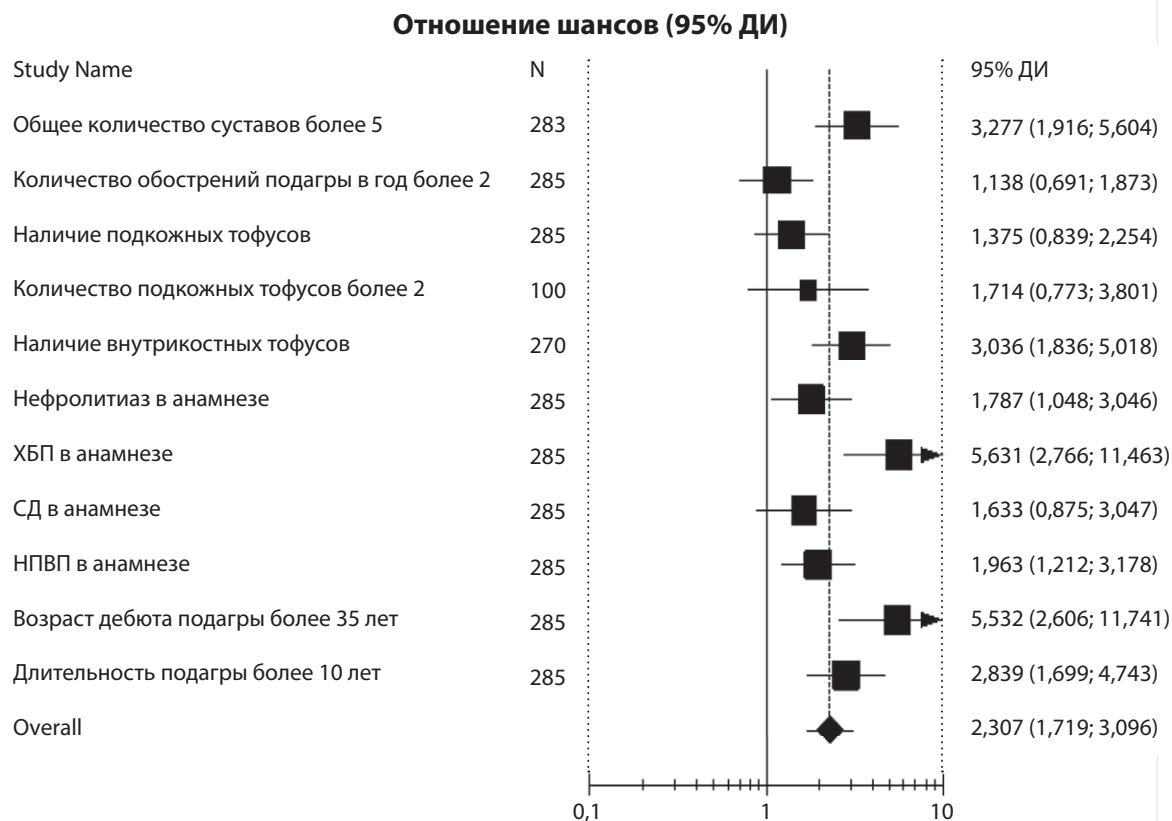
| Параметры                                                                  | I группа (n=111)    | II группа (n=175)  |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]                                 | 56,7 [52,1; 61,1]   | 46,2 [40,6; 53,4]* |
| Возраст дебюта подагры (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]                  | 47,4 [39,8; 53,8]   | 38,4 [33,4; 46,4]* |
| Длительность подагры (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]                    | 9,3 [4,7; 15,1]     | 5,6 [3,3; 9,7]*    |
| Общее количество пораженных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]           | 8 [6; 15]           | 6 [4; 10]*         |
| Длительность последнего обострения (нед.), Ме [25-й; 75-й перцентили]      | 4,0 [2; 13]         | 3,0 [2; 9]         |
| Частота эпизодов артрита в год, Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 4 [2; 6]            | 4 [2; 5]           |
| Количество подкожных тофусов у одного пациента, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 3 [2; 6]            | 2 [1; 6]           |
| Подкожные тофусы, n (%)                                                    | 43 (39)             | 57 (33)            |
| Внутрикостные тофусы, n (%)                                                | 68 (61)             | 58 (33)*           |
| Нефролитиаз, n (%)                                                         | 86 (77)             | 111 (63)*          |
| ХБП, n (%)                                                                 | 35 (31,5)           | 11 (6,3)*          |
| СРБ (мг/дл), Ме [25-й; 75-й перцентили]                                    | 13,8 [5,4; 18,9]    | 11,5 [5,3; 19,7]   |
| Креатинин (мкмоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                           | 100,7 [90,5; 117,6] | 90,5 [82,9; 101]*  |
| МК (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                                   | 493,8 [420; 575]    | 493 [409,7; 565]   |
| Постоянный прием аллопуринола, n (%)                                       | 12 (10,8)           | 13 (7,4)           |
| Периодический прием аллопуринола, n (%)                                    | 30 (27,0)           | 41 (23,4)          |
| Постоянный прием НПВП, n (%)                                               | 38 (34,2)           | 33 (18,8)*         |
| Прием НПВП для купирования артрита, n (%)                                  | 99 (89,2)           | 155 (88,6)         |
| Без приема НПВП, n (%)                                                     | 12 (10,8)           | 19 (10,9)          |

**Примечание:** ХБП – хроническая болезнь почек; СРБ – С-реактивный белок; МК – мочевая кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; \* –  $p<0,05$

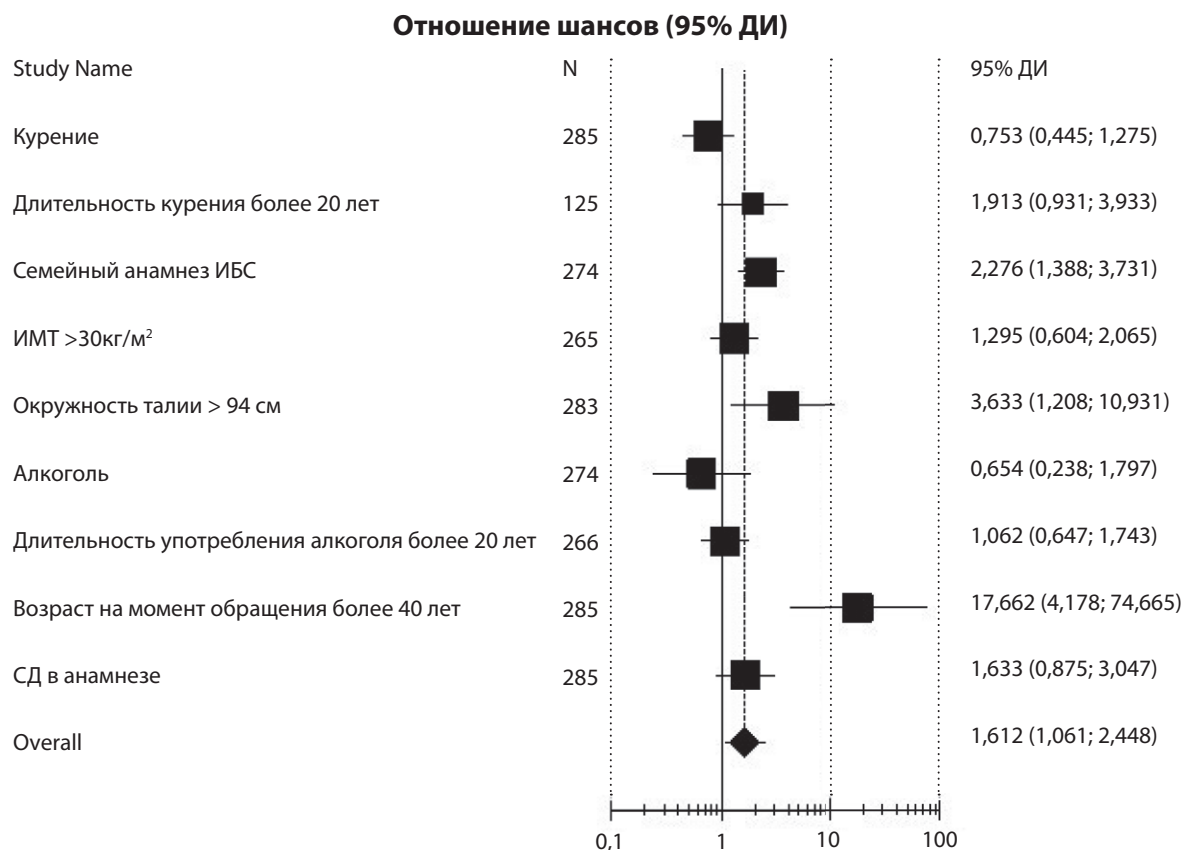
**Таблица 2.** Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой с ишемической болезнью сердца и без нее, n (%)

| Параметры                                         | I группа (n=111) | II группа (n=175) |
|---------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| АГ                                                | 108 (97,3)       | 135 (77,1)*       |
| Абдоминальное ожирение                            | 106 (95,5)       | 158 (90,3)        |
| Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )       | 63 (56,8)        | 86 (49,1)         |
| СД 2-го типа                                      | 25 (22,5)        | 23 (13,1)*        |
| Повышение уровня ОХС                              | 59 (53,2)        | 98 (56)           |
| Повышение уровня ХС ЛПНП                          | 57 (51,4)        | 96 (54,9)         |
| Снижение уровня ХС ЛПВП                           | 54 (48,6)        | 86 (49,1)         |
| Повышение уровня ТГ                               | 43 (38,7)        | 83 (47,4)         |
| Отягощенный семейный анамнез раннего развития ИБС | 68 (61,3)        | 73 (41,7)*        |
| Курение                                           | 28 (25,2)        | 57 (32,6)         |
| Злоупотребление алкоголем                         | 8 (7,2)          | 31 (17,7)*        |

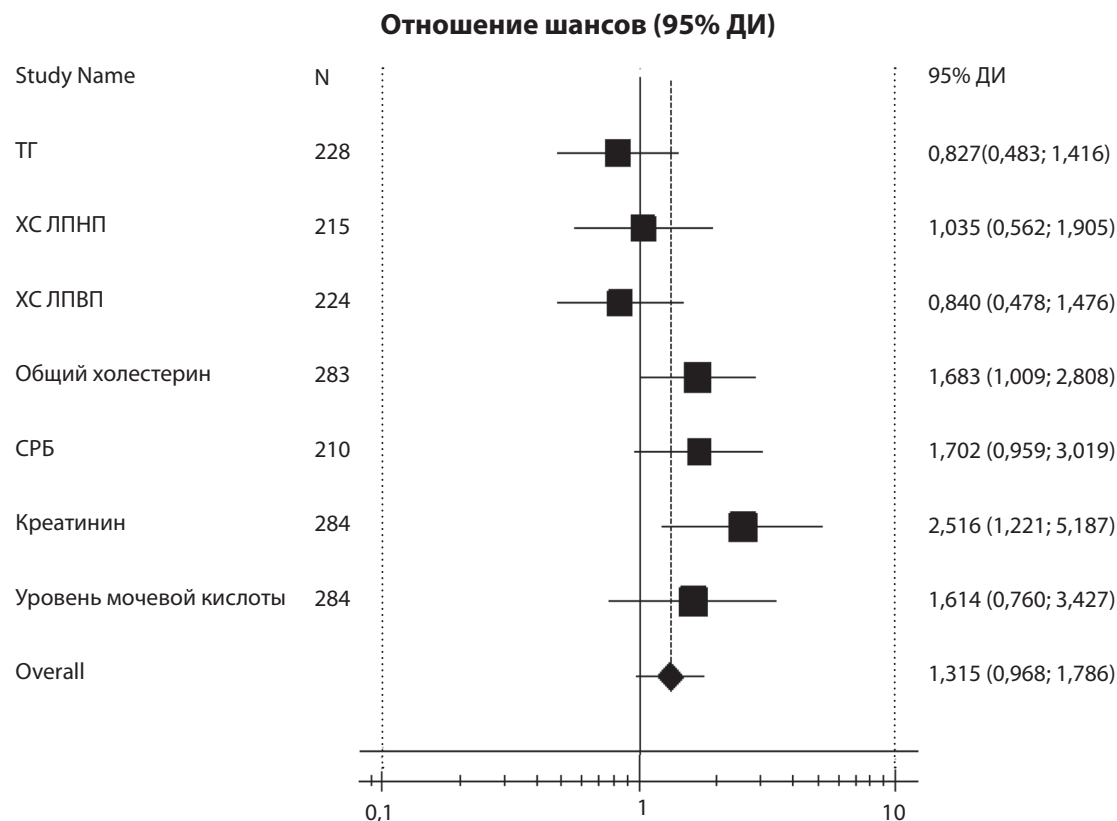
**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; \* –  $p<0,05$



**Рис. 1.** Факторы риска развития ишемической болезни сердца, обусловленные подагрой: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты



**Рис. 2.** Традиционные факторы риска развития ишемической болезни сердца у больных подагрой: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет



**Рис. 3.** Лабораторные показатели, связанные с развитием ишемической болезни сердца у больных подагрой: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок

### Обсуждение

Проведенный нами анализ в достаточно большой выборке больных подагрой (286 пациентов) выявил высокую распространенность ИБС (38,8%), у трети из этих больных в анамнезе присутствовал ИМ. Эти данные соответствуют результатам популяционных исследований и метаанализов, показавших высокую встречаемость ИБС у больных подагрой независимо от пола, в том числе фатального и нефатального ИМ [2, 15, 16]. Основной механизм этой связи остается до конца не ясным. Существует несколько гипотез, которые могут объяснить наблюдаемую связь – ГУ и воспаления, а также влияние сопутствующих ТФР ССЗ. В нашем исследовании не обнаружена ассоциация ГУ с риском развития ИБС. В настоящее время влияние ГУ как причины развития ИБС оценивается неоднозначно. С одной стороны, ГУ рассматривается как триггер развития ИБС, который запускает перекисное окисление липидов, дисфункцию эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствует увеличению адгезии тромбоцитов [17, 18]. М. N. Essex и соавт. [19] обнаружили корреляцию между повышением сывороточного уровня МК у больных подагрой и развитием ИБС, в том числе ИМ. J. Wu и соавт. [20] показали, что у пациентов без сопутствующих ССЗ, СД, ХБП, ожирения, подагры, не получавших уратснижающих препаратов в анамнезе, совокупный риск возникновения ИБС при наличии ГУ был выше, чем при нормоурикемии. С другой стороны, исследование с менделевской рандо-

мизацией не выявило причинно-следственной связи между ГУ и увеличением риска ИБС [7].

Важным фактором развития ИБС у больных подагрой является воспаление, которое играет значимую роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза, запуская каскад процессов, способствующих атерогенезу и тромбообразованию [15, 21]. Нами выявлено, что более тяжелое течение подагры было в группе больных ИБС с большей длительностью заболевания, количеством пораженных суставов, встречаемостью внутрикостных тофусов и нефролитиаза, что может косвенно указывать на влияние воспаления. Воспаление имеет долгосрочное прогностическое значение, поскольку связано с повышенным риском повторных коронарных событий, поэтому сложные механизмы воспаления у пациентов с подагрой могут приводить к высокому риску развития ИБС [15, 21].

Отмечена низкая приверженность больных УСТ: эпизодически принимали аллопуринол лишь около четверти пациентов в обеих группах. В то же время большинство больных подагрой в обеих группах (около 90%) использовали НПВП для купирования острого артрита, и пациенты, страдающие ИБС, в 34% случаев принимали их в качестве постоянной терапии. Прием НПВП (постоянно и/или для купирования острого артрита) коррелировал с риском развития ИБС, что согласуется с материалами публикаций, отражающих негативное влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему и увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне данной терапии [22].



Помимо ГУ, хронического воспаления, применения НПВП, у данной категории больных имеет место большое количество ТФР ССЗ. Наличие тесной взаимосвязи между подагрой и важнейшими причинами развития ССЗ (АГ, СД, ожирение, нарушения липидного обмена, пожилой возраст) не вызывает сомнений [2, 23–25]. Однако злоупотребление алкоголем чаще встречалось у больных без ИБС; частично это можно объяснить нежеланием пациентов указывать истинное количество употребляемого алкоголя. По данным выполненного нами анализа, на риск развития ИБС у больных подагрой влияли такие показатели, как абдоминальное ожирение, возраст старше 40 лет, семейный анамнез раннего развития ИБС, повышение уровня ОХС. Важно отметить, что пациенты с ИБС были старше, чем больные без ИБС, у них чаще встречались АГ, СД 2-го типа, отягощенный семейный анамнез раннего развития ИБС. Таким образом, наличие ТФР ССЗ может являться предпосылкой к развитию ИБС у больных подагрой, учитывая их распространенность у данного контингента больных.

Обращала на себя внимание более высокая встречаемость в группе пациентов с ИБС ХБП (по данным анамнеза) и повышенного уровня сывороточного креатинина, которые коррелировали с риском ИБС. В ряде исследований отмечено, что больные подагрой имеют высокий риск развития ХБП, в том числе терминальной стадии [26, 27]. С другой стороны, ХБП является важным независимым предиктором развития и прогрессирования ССЗ, в том числе фатальных [12], что позволило нам предположить взаимоусиливающее влияние

данных факторов на процесс развития ИБС у больных подагрой.

### Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что тяжесть течения подагры (независимо от сывороточного уровня МК) может являться предиктором развития ИБС, что заставляет думать о самостоятельном значении воспаления. Риск развития ИБС ассоциировался с тяжестью течения подагры, высокой распространенностью ТФР ССЗ и ХБП, позволяя предположить взаимоусиливающее влияние данных факторов у больных подагрой. Таким образом, больные подагрой должны регулярно проходить обследование на наличие реноваскулярных заболеваний и ТФР ССЗ, которые следует учитывать как важную составляющую формирования долгосрочной стратегии ведения пациентов для предотвращения у них сердечно-сосудистых катастроф.

### 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

- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380–390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1
- Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: Case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1): 210–217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116(8):894–900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2688–2696. doi: 10.1002/art.22014
- De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: A population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1162–1164. doi: 10.1136/ard.2009.122770
- Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: An update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583–594. doi: 10.1093/ajh/hpaa044
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F991–F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001
- Park JJ, Roudier MP, Soman D, Mokadam NA, Simkin PA. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005308
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. [Russian Society of Cardiology. 2020 clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
- 2021 рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. [2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768–779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
- Liu SC, Xia L, Zhang J, Lu XH, Hu DK, Zhang HT, et al. Gout and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134088. doi: 10.1371/journal.pone.0134088
- Huang KH, Tai CJ, Tsai YF, Kuan YH, Lee CY. Correlation between gout and coronary heart disease in Taiwan: A nationwide population-based cohort study. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(6):634–640. doi: 10.6515/ACS.201911\_35(6).20190403B

17. Liang L, Hou X, Bainey KR, Zhang Y, Tymchak W, Qi Z, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2019;42(11):1079-1086. doi: 10.1002/clc.23266
18. Wijnands JM, Boonen A, Dagnelie PC, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Ferreira I, et al. The cross-sectional association between uric acid and atherosclerosis and the role of low-grade inflammation: the CODAM study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2053-2062. doi: 10.1093/rheumatology/keu239
19. Essex MN, Hopps M, Bienen EJ, Udall M, Mardekian J, Makinson GT. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout: A retrospective analysis using electronic medical record data. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(3):160-166. doi: 10.1097/RHU.0000000000000496
20. Wu J, Lei G, Wang X, Tang Y, Cheng H, Jian G, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget.* 2017;8(46):80688-80699. doi: 10.18632/oncotarget.21079
21. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):206. doi: 10.1186/ar2952
22. Schjerning A-M, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):574-584. doi: 10.1038/s41569-020-0366-z
23. Yang Y, Xian W, Wu D, Huo Z, Hong S, Li Y, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:917056. doi: 10.3389/fendo.2022.917056
24. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС, Зилов АВ, Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. *Ожирение и метаболизм.* 2006;3(8):40-44. [Barskova VG, Ilinykh EV, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. Cardiovascular risk in patients with gout. *Obesity and Metabolism.* 2006;3(3):40-44 (In Russ.)].
25. Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Попкова ТВ, Ильиных ЕВ, Глухова СИ, Барскова ВГ. Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6): 701-707. [Markelova EI, Eliseev MS, Popkova TV, Ilinykh EV, Glukhova SI, Barskova VG. Prevalence and risk factors influencing the development of arterial hypertension in patients with a gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):701-707 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-701-707
26. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: Meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9
27. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou IJ, Chang HC, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: A nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R83. doi: 10.1186/ar3806

**Маркелова Е.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

**Елисеев М.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

**Ильиных Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

**Каратеев Д.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

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

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

# Синдром хрупкости при ревматоидном артрите: частота, фенотипические признаки и ассоциированные факторы

С.Е. Мясоедова<sup>1</sup>, Е.И. Амири<sup>2</sup>, И.В. Уткин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России 153012, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский проспект, 8

<sup>2</sup>ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» 153005, Российская Федерация, Иваново, ул. Шошина, 8

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Шуйский филиал 155908, Российская Федерация, Ивановская область, Шуя, ул. Кооперативная, 24

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy 153012, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevsky avenue, 8

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 4 153005, Russian Federation, Ivanovo, Shoshina str., 8

<sup>3</sup>Ivanovo State University, Shuya Branch 155908, Russian Federation, Ivanovo region, Shuya, Kooperativnaya str., 24

**Контакты:** Мясоедова Светлана Евгеньевна, [msemee@mail.ru](mailto:msemee@mail.ru)  
**Contacts:** Svetlana Myasoedova, [msemee@mail.ru](mailto:msemee@mail.ru)

Поступила 13.03.2023  
Принята 18.09.2023

**Цель исследования** — установить частоту хрупкости и соотношение ее основных фенотипических признаков у пациентов с ревматоидным артритом (РА), а также выявить ассоциированные факторы.

**Материал и методы.** В исследование включен 101 пациент (86 женщин и 15 мужчин) с РА; медиана возраста — 60 [52; 66] лет, длительности заболевания — 8 [3; 15] лет. Синдром хрупкости диагностировали по фенотипической модели L.P. Fried и соавт. Кроме того, оценивали силу четырехглавой мышцы бедра с помощью теста вставания со стула; функциональный статус по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index); индекс коморбидности Чарлсона; наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); тяжесть деменции и статус питания. Ассоциированные с хрупкостью факторы выявляли методом главных компонент с вращением корреляционной матрицы по методике Varimax raw.

**Результаты.** Синдром хрупкости выявлен у 40,6%, прехрупкости — у 55,4% больных РА, «крепких» пациентов было 4,0%. Доминирующими признаками хрупкости у больных РА являются снижение силы кистей, утомляемость и снижение веса. Выделены четыре кластера факторов, ассоциированных с синдромом хрупкости при РА: снижение силы кистей, нарушение жизнедеятельности по HAQ-DI и активности РА; снижение выживаемости, коморбидные ССЗ и возраст; суммарная доза принятых глюкокортикоидов (ГК), увеличение времени ходьбы на 4 м и гиподинамия; нарушения питания.

**Заключение.** Синдром хрупкости и прехрупкость доминируют у пациентов с РА и имеют определенные фенотипические особенности. К факторам, ассоциированным с хрупкостью и ее диагностическими признаками, относятся нарушение жизнедеятельности, активность РА, преждевременная летальность, коморбидность по ССЗ, более старший возраст, прием ГК и нарушения питания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, синдром хрупкости, фенотипические признаки, ассоциированные факторы

**Для цитирования:** Мясоедова СЕ, Амири ЕИ, Уткин ИВ. Синдром хрупкости при ревматоидном артрите: частота, фенотипические признаки и ассоциированные факторы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):569–575.

## FRAILITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PREVALENCE, FENOTYPE SIGNS AND ASSOCIATED FACTORS

Svetlana E. Myasoedova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Amiri<sup>2</sup>, Igor V. Utkin<sup>3</sup>

**The aim** — to establish the frequency of frailty and the ratio of its main phenotypic features in patients with rheumatoid arthritis (RA), as well as to identify associated factors.

**Material and methods.** The study included 101 patients (86 women and 15 men) with RA at the age of 60 [52; 66] years; the average duration of the disease — 8 [3; 15] years. Frailty syndrome was diagnosed by the phenotypic model of L.P. Fried et al. In addition, the strength of the quadriceps femoris muscle was assessed using the test of getting up from a chair, functional status according to HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index); Charlson comorbidity index, presence of cardiovascular disease (CVD); dementia severity and nutritional status. Factors associated with frailty were identified by the principal component method with the rotation of the correlation matrix using the Varimax raw method.

**Results.** Frailty syndrome was detected in 40.6%, prefrailty in 55.4% of patients with RA, robust patients were 4.0%. The dominant signs of frailty in RA patients are reduced hand strength, fatigue, and weight loss. Four clusters of factors associated with frailty syndrome in RA have been identified: reduced hand strength, HAQ-DI impairment, and RA activity; reduced survival, comorbid cardiovascular disease and age; the total dose of glucocorticoids (GC) taken, an increase in walking time by 4 m and hypodynamia; eating disorders.

**Conclusion.** Frailty and prefrailty dominate in patients with RA and have certain phenotypic features. Factors associated with frailty and its diagnostic features include impairment of vital activity, RA activity; premature mortality, CVD comorbidity, older age; taking GCS and malnutrition.

**Key words:** rheumatoid arthritis, frailty syndrome, phenotypic features, associated factors

**For citation:** Myasoedova SE, Amiri EI, Utkin IV. Frailty in rheumatoid arthritis: prevalence, phenotype signs and associated factors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):569–575 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-569-575

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних

органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Хрупкость (frailty) рассматривается как важный медицинский синдром, обусловленный множественными причинами и факто-

рами, и характеризующийся снижением силы, выносливости и уменьшением физиологических функций, что приводит к повышенной уязвимости организма, возрастающей зависимости от посторонней помощи и/или смерти при воздействии стрессовых факторов [2, 3]. Впервые данный синдром был описан L.P. Fried и соавт. [2], которые предложили его диагностировать при наличии 3 и более из 5 компонентов: слабость (низкая сила сжатия кисти), медлительность (низкая скорость ходьбы), «усыхание» (непреднамеренное снижение веса), утомляемость (по данным самоотчета) и низкая физическая активность. Хрупкость распространена во всех странах и в настоящее время является одной из ведущих причин инвалидности и преждевременной смерти у лиц пожилого возраста. Данное состояние может появиться в возрасте до 65 лет, но, как правило, его частота начинает нарастать с 70 лет. Хрупкость проявляется в виде ступенчатого снижения функциональных способностей с переходом от состояния функционального здоровья (robustness, крепкие пациенты) к прехрупкости и хрупкости как предстadium инвалидности [4]. Ступенчатый процесс развития хрупкости предполагает возможность ее предупреждения на каждой стадии. Принципиально важным является также обратимый характер хрупкости. В российских рекомендациях хрупкость обозначается как «старческая астения» и рассматривается как ключевой гериатрический синдром, который тесно связан с другими гериатрическими синдромами, в особенности с саркопенией, и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациентов [5].

В последние годы проблема хрупкости разрабатывается при костно-мышечных заболеваниях — РА и остеоартрите. В зарубежных исследованиях установлено, что хрупкость и прехрупкость у пациентов с РА встречаются чаще, чем в гериатрических когортах, ассоциируются с женским полом и активностью заболевания [6, 7]. В отечественной литературе имеются единичные публикации по данной тематике, в частности, предварительные данные нашей работы [8].

**Цель** исследования — установить частоту хрупкости и соотношение ее основных фенотипических признаков у пациентов с РА, а также выявить ассоциированные факторы.

## Материалы и методы

В течение 2018–2019 гг. обследован 101 пациент (86 женщин и 15 мужчин) с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., в возрасте от 45 до 81 года (медиана возраста — 60 [52; 66] лет), находившийся под наблюдением ревматологов ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново и ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». 50 из них были моложе 60 лет. Длительность заболевания варьировала от 0,5 до 40 лет (медиана — 8 [3; 15] лет), 15 пациентов имели ранний РА (длительность <1 года). Критериями исключения были: острые инфекции; обострение и декомпенсация сердечно-сосудистых, респираторных, желудочно-кишечных и других хронических заболеваний; проведение лучевой терапии или химиотерапии по поводу онкологического заболевания; проведение оперативного лечения за последние полгода; беременность.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Преобладали больные, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) с умеренной активностью, II рентгенологической стадией по Штейнброкеру, II функциональным классом.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ( $n=101$ )

| Параметры                    |         | <i>n</i> | %    |
|------------------------------|---------|----------|------|
| РФ+                          |         | 83       | 82,2 |
| АЦЦП+                        |         | 55       | 54,5 |
| Системные проявления         |         | 19       | 18,8 |
| Активность РА по DAS28       | низкая  | 15       | 14,9 |
|                              | средняя | 49       | 48,5 |
|                              | высокая | 37       | 36,6 |
| Рентгенологическая стадия РА | I       | 17       | 16,8 |
|                              | II      | 41       | 40,6 |
|                              | III     | 21       | 20,8 |
|                              | IV      | 22       | 21,8 |
| Функциональный класс         | I       | 1        | 0,9  |
|                              | II      | 61       | 60,4 |
|                              | III     | 38       | 37,6 |
|                              | IV      | 1        | 0,9  |

**Примечание:** РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА — ревматоидный артрит; DAS28 — Disease Activity Score 28

Все пациенты принимали стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП): 73 (72,3%) — метотрексат, медиана дозы 15 [10; 20] мг/нед.; 19 (18,8%) — лефлуномид 20 мг/сут.; 6 (5,9%) — гидроксихлорохина сульфат 200 мг/сут.; 3 (3%) — сульфасалазин 2 г/сут. 19 больных получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в сочетании с метотрексатом или лефлуномидом: цертолизумаб пэгол, адалимумаб, тоцилизумаб, абатацепт, ритуксимаб.

79 больных ранее принимали ГК в дозе  $\geq 5$  мг/сут. более трех месяцев. К началу исследования 68 пациентов продолжали лечение ГК, медиана дозы — 4 [2; 6] мг/сут. Медиана суммарной дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 1475 [300; 10000] мг.

Из коморбидных заболеваний наиболее часто встречались болезни желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит ( $n=51$ ; 50,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии ( $n=18$ ; 17,8%), хронический панкреатит вне обострения ( $n=6$ ; 5,9%), заболевания печени ( $n=21$ , 20,8%). Гипертоническая болезнь выявлена у 67 (66,3%) больных; хроническая сердечная недостаточность с признаками застоя — у 18 (17,8%); ишемическая болезнь сердца — у 11 (10,9%); инфаркт миокарда в анамнезе — у 6 (5,9%); острое нарушение мозгового кровообращения — у 5 (5,0%); хронический бронхит — у 5 (5,0%); бронхиальная астма — у 2 (2,0%); хроническая обструктивная болезнь легких — у 1 (0,9%); бронхоэктазы — у 1 (0,9%); железодефицитная анемия легкой степени тяжести — у 27 (26,7%); хроническая болезнь почек 1–3а стадии — у 21 (20,8%); сахарный диабет



2-го типа — у 13 (12,9%), 3 из них получали инсулинотерапию, остальные — пероральные сахароснижающие препараты; онкологическое заболевание в анамнезе — у 6 (5,9%); заболевания щитовидной железы — у 18 (17,8%), у 11 — эутиреоидный узловой зоб, у остальных — аутоиммунный тиреоидит. 39 пациентов работали, 36 имели инвалидность. Большинство обследованных ( $n=66$ ) имели доход ниже среднего ( $\leq 20\,000$  руб./мес.), средний доход (20 000–40 000 руб./мес.) был у 21 пациента, у остальных отмечен доход выше среднего ( $>40\,000$  руб./мес.) в соответствии с данными Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Ивановской области (2019). 46 человек были незамужними/холостыми/разведенными.

Синдром хрупкости диагностировали на основе фенотипической модели L.P. Fried и соавт. [2]. С этой целью выявляли немотивированную потерю веса за год ( $\geq 4,5$  кг) или индекс массы тела (ИМТ)  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup>, синдром повышенной утомляемости (по опроснику Fatigue Assessment Scale (FAS)) [9], гиподинамию (по опроснику International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)) [10]; оценивали силу сжатия кистей с помощью динамометрии (килограмм-сила (кгс)), время ходьбы на 4 м. Сниженной считали силу сжатия кистей для мужчин:  $\leq 29$  кг — при ИМТ  $\leq 24$  кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 30$  кг — при ИМТ  $=24,1$ – $28$  кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 32$  кг — при ИМТ  $>28$  кг/м<sup>2</sup>; для женщин:  $\leq 17$  кг — при ИМТ  $<23$  кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 17,3$  кг — при ИМТ  $=23,1$ – $26$  кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 18$  кг — при ИМТ  $=26,1$ – $29$  кг/м<sup>2</sup>,  $\leq 21$  кг — при ИМТ  $>29$  кг/м<sup>2</sup> [11]. Ходьбу считали медленной, если время, затрачиваемое на преодоление 4 м, превышало норму и составляло для мужчин:  $\geq 7$  с при росте  $\leq 1,73$  м и  $\geq 6$  с при росте  $>1,73$  м; для женщин:  $\geq 7$  с при росте  $\leq 1,59$  м и  $\geq 6$  с при росте  $>1,59$  м [11]. Пациенты, имеющие  $\geq 3$  критериев, считались хрупкими, 1–2 критерия — прехрупкими. Пациент считался «крепким» при отсутствии данных критериев.

Кроме того, оценивали силу четырехглавой мышцы бедра с помощью теста вставания со стула: 5-кратный подъем из положения сидя без помощи рук на время [5]. Определяли функциональный статус больных (по Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)) [12], индекс коморбидности Чарлсона [13], проводили скрининг деменции (Mini-Mental State Examination (MMSE)) [5], оценку статуса питания (Mini Nutrition Assessment (MNA)) [5].

Данные обработаны в пакете прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го; 75-го процентилей. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения частот признаков использовали критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для выявления вклада отдельных факторов в развитие хрупкости выполняли факторный анализ методом главных компонент с вращением корреляционной матрицы по методике Varimax gaw. В составе каждого кластера факторов статистически значимыми считали линейные нагрузки при коэффициенте корреляции  $r > 0,7$ .

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, расположенным по адресу: г. Иваново, Шереметевский проспект, 8 (протокол № 5 от 05.12.2018).

## Результаты

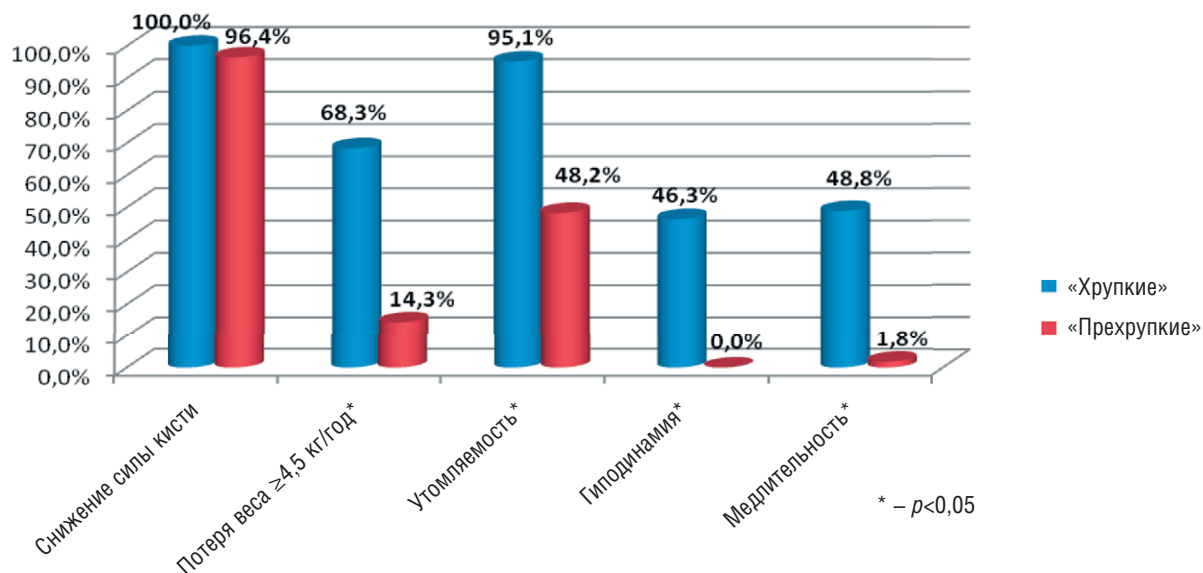
Синдром хрупкости выявлен у 41 (40,6%), прехрупкость — у 56 (55,4%) больных РА, «крепких» пациентов было 4 (4,0%). «Хрупкие» пациенты по сравнению с «прехрупкими» были старше (медиана возраста — 63 [55; 69] и 57 [49; 65] лет соответственно;  $p < 0,05$ ) и отличались меньшей социальной защищенностью: они чаще имели доход ниже среднего, реже работали и чаще были одиноки (соответственно в 33 и 32 ( $p < 0,05$ ), 7 и 30 ( $p < 0,05$ ), 24 и 20 ( $p < 0,05$ ) случаях). Гендерные различия между группами выявлены не были. Особенности «хрупких» и «прехрупких» пациентов представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика проявлений ревматоидного артрита и проводимой терапии у «хрупких» и «прехрупких» пациентов

| Параметры                                                     | «Хрупкие»<br>( $n=41$ ) | «Прехрупкие»<br>( $n=56$ ) | $p$     |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------|
| Длительность РА (лет),<br>Me [25-й; 75-й процентиля]          | 10 [4; 17]              | 7 [2; 15]                  | $>0,05$ |
| Ранний РА, $n$ (%)                                            | 5 (12,2)                | 10 (17,9)                  | $>0,05$ |
| Системные проявления РА, $n$ (%)                              | 23 (56,1)*              | 19 (33,9)                  | 0,03    |
| СРБ (мг/л),<br>Me [25-й; 75-й процентиля]                     | 10,4<br>[3,2; 30,3]*    | 7,3 [2,0; 23,1]            | 0,03    |
| ООСЗ (мм),<br>Me [25-й; 75-й процентиля]                      | 70<br>[45; 88]*         | 40 [20; 50]                | 0,001   |
| DAS28-СРБ,<br>Me [25-й; 75-й процентиля]                      | 5,0<br>[4,2; 5,9]*      | 4,4 [3,7; 4,9]             | 0,03    |
| Rg-стадия по Штейнбрюккеру, $n$ (%)                           |                         |                            |         |
| I                                                             | 3 (7,3)                 | 14 (25,0)                  | $>0,05$ |
| II                                                            | 13 (31,6)               | 25 (44,6)                  | $>0,05$ |
| III                                                           | 15 (36,7)*              | 6 (10,7)                   | 0,03    |
| IV                                                            | 10 (24,4)               | 11 (19,7)                  | $>0,05$ |
| Боль по ВАШ (мм),<br>Me [25-й; 75-й процентиля]               | 70 [50; 80]*            | 50 [30; 60]                | 0,01    |
| HAQ-DI,<br>Me [25-й; 75-й процентиля]                         | 2,125<br>[1,625; 2,5]*  | 1,0<br>[0,375; 1,625]      | 0,001   |
| Доза метотрексата<br>(мг/нед.),<br>Me [25-й; 75-й процентиля] | 15<br>[10; 20]          | 15 [10; 20]                | $>0,05$ |
| ГИБП, $n$ (%)                                                 | 12 (29,3)               | 24 (42,9)                  | $>0,05$ |
| Суммарная доза ГК (мг),<br>Me [25-й; 75-й процентиля]         | 3500<br>[700; 16000]*   | 900 [170; 4890]            | 0,02    |

**Примечание:**  $p$  — уровень статистической значимости; РА — ревматоидный артрит; СРБ — С-реактивный белок; ООСЗ — общая оценка больным состоянием здоровья; DAS28 — Disease Activity Score 28; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; HAQ-DI — Health Assessment Questionnaire — Disability Index; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ГК — глюкокортикостероиды; \* —  $p < 0,05$

«Хрупкие» больные по сравнению с «прехрупкими» отличались более тяжелым течением РА. У них чаще выявлялись системные проявления (в основном ревматоидные узелки), были выше показатели активности РА, более выражены рентгенологические изменения, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и ограничения жизнедеятельности по HAQ-DI. Группы не различались по дозе метотрексата и по частоте применения ГИБП. Суммарная доза ГК у «хрупких» была почти в 4 раза выше, чем у «прехрупких».



**Рис. 1.** Структура диагностических критериев фенотипической модели L.P. Fried и соавт. у «хрупких» и «прехрупких» больных ревматоидным артритом

Частота критериев фенотипической модели L.P. Fried и соавт. у «хрупких» и «прехрупких» больных РА отражена на рисунке 1.

Среди диагностических признаков хрупкости наиболее характерными были снижение силы кисти, утомляемость и потеря веса. Снижение силы обеих кистей по данным динамометрии отмечено у всех «хрупких» и подавляющего большинства «прехрупких» пациентов с РА. Вторым по частоте показателем оказался симптом утомляемости в виде патологической усталости: он был выявлен у подавляющего большинства «хрупких» и почти у половины «прехрупких» пациентов. Третье место по частоте занимала немотивированная потеря веса за год на 4,5 кг и более, которую отметили две трети «хрупких» и 14,3% «прехрупких» больных РА. Гиподинамия и медлительность (увеличение времени ходьбы на 4 м) выявлены почти у половины «хрупких» пациентов с РА, в то время как «прехрупкие» имели нормальный уровень физической активности за исключением одного больного, у которого время ходьбы на 4 м было увеличено.

Характеристика диагностических критериев хрупкости и ассоциированных признаков у «хрупких» и «прехрупких» больных РА представлена в таблице 3.

«Хрупкие» пациенты по сравнению с «прехрупкими» имели меньшую силу кистей, больше теряли в весе, чаще имели повышенную утомляемость, гиподинамию и медленнее ходили. Некоторые «хрупкие» пациенты имели начальные признаки деменции. Они хуже выполняли тест вставания со стула без помощи рук, у них чаще выявлялись нутритивные нарушения (риск мальнутриции или недостаточность питания). У «хрупких» по сравнению с «прехрупкими» отмечены более высокий индекс коморбидности Чарлсона и более низкая 10-летняя выживаемость за счет более старшего возраста и коморбидной патологии. Среди серьезных коморбидных заболеваний, включенных в индекс Чарлсона, преобладали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (застойная сердечная недостаточность, перенесенные инфаркт миокарда и инсульт), которые в 3 раза чаще встречались у «хрупких» пациентов.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика «хрупких» и «прехрупких» пациентов с ревматоидным артритом по критериям хрупкости и ассоциированным признакам

| Диагностические критерии хрупкости                        | «Хрупкие» (n=41) | «Прехрупкие» (n=56) | p      |
|-----------------------------------------------------------|------------------|---------------------|--------|
| Сила сжатия кисти (кг-с), Me [25-й; 75-й процентиля]      |                  |                     |        |
| – справа                                                  | 3 [3; 8]*        | 8 [5; 13]           | 0,0001 |
| – слева                                                   | 4 [2,5; 7]*      | 6,5 [4; 10]         | 0,0005 |
| Потеря веса за год (кг), Me [25-й; 75-й процентиля]       |                  |                     |        |
|                                                           | 5 [0; 7]*        | 1 [0; 4]            | 0,001  |
| Повышенная утомляемость (FAS), n (%)                      |                  |                     |        |
|                                                           | 39 (95,1)*       | 27 (48,2)           | 0,0003 |
| Гиподинамия (IPAQ), n (%)                                 |                  |                     |        |
|                                                           | 18 (43,9)*       | 0 (0,0)             | 0,005  |
| Время ходьбы на 4 м (с), Me [25-й; 75-й процентиля]       |                  |                     |        |
|                                                           | 6,3 [5,0; 8,6]*  | 4,4 [3,4; 5,3]      | 0,001  |
| Ассоциированные признаки                                  |                  |                     |        |
| Наличие деменции, n (%)                                   |                  |                     |        |
|                                                           | 4 (9,7)*         | 0 (0,0)             | 0,017  |
| Тест вставания со стула (время выполнения ≥20 с), n (%)   |                  |                     |        |
|                                                           | 22 (53,7)*       | 11 (19,6)           | 0,001  |
| Статус питания по MNA, n (%):                             |                  |                     |        |
| – нормальный                                              | 11 (25,5)*       | 40 (71,4)           | 0,001  |
| – риск мальнутриции                                       | 27 (64,8)*       | 16 (28,6)           | 0,003  |
| – недостаточность питания                                 | 4 (9,7)*         | 0 (0,0)             | 0,017  |
| Индекс коморбидности Чарлсона, Me [25-й; 75-й процентиля] |                  |                     |        |
|                                                           | 6 [4; 7]*        | 4 [3; 5]            | 0,0001 |
| 10-летняя выживаемость (%), Me [25-й; 75-й процентиля]    |                  |                     |        |
|                                                           | 0 [0; 53,0]*     | 53 [21; 77]         | 0,001  |
| Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)                    |                  |                     |        |
|                                                           | 17 (41,5)*       | 6 (10,7)            | 0,0001 |

**Примечание:** p – уровень статистической значимости; FAS – Fatigue Assessment Scale; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; MNA – Mini Nutrition Assessment; \* –  $p < 0,05$

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с хрупкостью у больных ревматоидным артритом

| Параметры                                  | Фактор 1      | Фактор 2       | Фактор 3        | Фактор 4         |
|--------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|
| Сила сжатия правой кисти                   | <b>-0,87*</b> | 0,23           | 0,12            | 0,23             |
| Сила сжатия левой кисти                    | <b>-0,84*</b> | 0,11           | 0,17            | 0,10             |
| Время ходьбы 4 м                           | 0,38          | 0,20           | <b>-0,70***</b> | 0,41             |
| Гиподинамия                                | 0,08          | 0,04           | <b>-0,70***</b> | -0,07            |
| Непреднамеренная потеря веса               | 0,29          | 0,14           | 0,35            | 0,48             |
| Патологическая утомляемость                | 0,33          | -0,02          | -0,46           | -0,38            |
| HAQ-DI                                     | <b>0,81*</b>  | 0,04           | -0,27           | 0,06             |
| 10-летняя выживаемость по индексу Чарлсона | 0,08          | <b>-0,91**</b> | 0,09            | -0,13            |
| Легкая деменция                            | 0,04          | 0,60           | 0,18            | -0,21            |
| Статус питания                             | 0,09          | 0,14           | 0,22            | <b>-0,78****</b> |
| Возраст                                    | 0,02          | <b>0,78**</b>  | 0,19            | 0,31             |
| Доза метотрексата                          | -0,17         | 0,36           | 0,38            | 0,08             |
| Суммарная доза ГК                          | -0,11         | -0,13          | <b>-0,76***</b> | 0,07             |
| DAS28-COЭ                                  | 0,60          | 0,15           | 0,32            | 0,47             |
| DAS28-СРБ                                  | <b>0,76*</b>  | 0,17           | 0,24            | 0,29             |
| Наличие ССЗ                                | 0,04          | <b>0,84**</b>  | -0,35           | -0,31            |

**Примечание:** HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; DAS28 – Disease Activity Score 28; COЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; \* – линейные нагрузки, формирующие фактор 1; \*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 2; \*\*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 3; \*\*\*\* – линейные нагрузки, формирующие фактор 4 (коэффициент корреляции  $r \geq 0,70$ ,  $p < 0,05$ )

Для выявления наиболее значимых параметров, оказывающих влияние на развитие хрупкости у больных РА, использовался статистический метод факторного анализа. Фактор – это совокупность линейных нагрузок, скоррелированных между собой (коэффициент корреляции  $r \geq 0,70$ ) в рамках данного фактора и отделенных от других факторов (совокупностей) дисперсией, «выделяющейся» при вращении корреляционной матрицы Varimax. Чем больше дисперсия, тем существеннее разница между факторами.

При проведении факторного анализа с учетом сравнительных характеристик «хрупких» и «прехрупких» пациентов были использованы диагностические критерии фенотипической модели хрупкости, а также наиболее значимые параметры, играющие существенную роль в формировании синдрома хрупкости у больных РА. После обработки результатов были выделены четыре фактора, связанных с синдромом хрупкости при РА (табл. 4).

В состав первого, наиболее значимого, фактора в качестве линейных нагрузок вошли четыре параметра: сила сжатия правой ( $r = -0,87$ ) и левой ( $r = -0,84$ ) кистей, обратно связанные с индексами HAQ-DI ( $r = 0,81$ ) и DAS28-СРБ ( $r = 0,76$ ). Это отражает роль активности РА в снижении силы кистей и развитии функциональных ограничений у больных РА с синдромом хрупкости.

Второй фактор включал десятилетнюю выживаемость по индексу Чарлсона ( $r = -0,91$ ), которая определяется наличием ССЗ ( $r = 0,84$ ) и возрастом больного ( $r = 0,78$ ). Данное сочетание показателей указывает на тесную связь хрупкости с преждевременной летальностью и вклад коморбидной кардиоваскулярной патологии и возраста в развитие вероятных неблагоприятных исходов у больных РА.

В состав третьего фактора вошли суммарная доза ГК ( $r = -0,76$ ), время ходьбы на 4 м ( $r = -0,70$ ) и гиподинамия ( $r = -0,70$ ). Полученные данные отражают роль терапии ГК в развитии медлительности и снижении физической активности у больных РА с хрупкостью.

Четвертый фактор у «хрупких» больных РА был представлен единственной линейной нагрузкой – показателем

статуса питания ( $r = -0,78$ ) – и может рассматриваться как отщепление от фактора 3. Следовательно, недостаток питания также принимает участие в формировании синдрома хрупкости при РА, оказывая негативное влияние на скорость передвижения и развитие гиподинамии.

### Обсуждение

Выявлена высокая распространенность синдрома хрупкости (40,6%) и прехрупкости (55,4%) у больных РА. Эти результаты сопоставимы с данными российских авторов, которые использовали диагностические критерии L.P. Fried и соавт. [2] при обследовании лиц старше 65 лет, проживающих в пансионате для пожилых людей, и выявили «старческую астению» в 21,1–43,9%, «преастению» – в 24,7–65,5% случаев [14]. В зарубежных исследованиях хрупкость и прехрупкость встречались у 7–10,7% и 41,6–47% лиц старше 65 лет соответственно [2, 15], что значительно ниже соответствующих показателей, полученных нами при обследовании группы пациентов с РА, включающей лиц моложе 60 лет. Результаты когортных исследований пациентов с РА за рубежом свидетельствуют о значительных колебаниях частоты хрупкости при РА в разных странах (от 10 до 75,36% по данным недавнего метаанализа). В то же время в среднем частота хрупкости составляет 33,5%, прехрупкости – 39,9% [7]. J.S. Andrews и соавт. [11] при обследовании пациентов с РА, сопоставимых по возрасту с нашими больными, применяли те же критерии диагностики [2]. Частота хрупкости в этой работе составила 13%, прехрупкости – 70%. Более высокая частота хрупкости у пациентов с РА в нашем исследовании может быть связана с преобладанием женщин и относительно более высокой активностью болезни как основными признаками, ассоциирующимися с развитием хрупкости при РА [7]. В целом результаты наших исследований соответствуют общим тенденциям, характерным для пациентов с РА, которые отличаются большей распространенностью фенотипа хрупкости и прехрупкости даже в негериатрических



когорты по сравнению с лицами старше 65 лет как в общей популяции, так и в особых группах пожилых лиц, проживающих в домах престарелых. Длительное и плохо контролируемое хроническое воспаление при РА ускоряет процессы старения в костно-мышечной системе и вызывает саркопению [16]. Саркопения рассматривается в качестве главного фактора развития хрупкости [2], которая при РА может появляться в более молодом возрасте [7].

Анализ фенотипических признаков хрупкости у больных РА выявил определенные особенности. Доминирующими признаками хрупкости были снижение силы сжатия кисти (у 100% «хрупких» пациентов), утомляемость (у 95%) и снижение веса (у 68%). Почти у половины пациентов встречались гиподинамия (46%) и медлительность (49%). Данное соотношение фенотипических признаков хрупкости у больных РА отличается от гериатрической когорты L.P. Fried и соавт. [2], в которой приблизительно с одинаковой частотой (20%) встречаются снижение силы сжатия кисти, гиподинамия и медлительность, реже — истощение (17%) и снижение веса (6%). Сходные данные получены и в исследованиях других авторов, демонстрирующих абсолютное доминирование снижения силы сжатия кисти и повышенной утомляемости над другими признаками хрупкости у больных РА [11]. Данные признаки, особенно снижение силы кисти, характерны для самого РА. Поэтому обсуждалась целесообразность включения других критериев для оценки мышечной силы у этих пациентов. Однако сопоставление у пациентов с РА силы сжатия кисти с силой мышц нижних конечностей, измеряемой при разгибании коленного сустава, показало тесную корреляцию между этими параметрами [11]. Обращает на себя внимание тот факт, что именно эти признаки — снижение силы сжатия кисти и утомляемость — чаще всего наблюдаются у пациентов с прехрупкостью. В связи с этим представляется целесообразным тестировать больных РА на наличие данных признаков как предвестников хрупкости с последующей коррекцией лечебно-реабилитационных мероприятий.

По результатам факторного анализа выделены четыре кластера факторов, которые отражают основные диагностические признаки синдрома хрупкости и ассоциированные факторы, свойственные хрупким пациентам с РА. Наиболее весомый вклад в развитие хрупкости вносит дефицит силы кистей, определяющий общий функциональный статус пациентов и ассоциированный с активностью РА. Безусловно, низкая сила сжатия кисти может быть обусловлена не только мышечной слабостью, но и поражением мелких суставов, в связи с чем дискутируется вопрос о значении кистевой динамометрии в диагностике саркопении и хрупкости у пациентов с РА. Вместе с тем, по данным российских исследователей, кистевая динамометрия показала самую высокую чувствительность и диагностическую точность (95% и 48% соответственно) в оценке мышечной силы у женщин с РА при скрининге саркопении, в то время как альтернативный тест «Встать со стула» имел самую низкую диагностическую точность (28%) [16]. Недостатком кистевой динамометрии для оценки мышечной силы при РА является ее низкая специфичность. Она может быть связана с чрезмерно высоким порогом нормальных значений, принятых для общей популяции, что ставит вопрос об изменении порога силы кисти как диагностического критерия саркопении при РА или включении дополнительных параметров для оценки саркопении у этих пациентов. При всей дискусионности данного вопроса есть

основания полагать, что снижение силы сжатия кистей сохраняет свое значение не только как функциональный критерий тяжести РА, поражающего преимущественно мелкие суставы кистей, но и как косвенный показатель редукции мышечной массы в целом и признак саркопении [17, 18]. Нельзя не согласиться с необходимостью поиска более специфичных методов диагностики саркопении по оценке мышечной силы. Вторая по значимости группа факторов, ассоциированных с синдромом хрупкости при РА, — риск летальности, обусловленный коморбидными ССЗ и возрастом. Третий по значимости кластер факторов демонстрирует влияние ГК на развитие фенотипических признаков хрупкости — гиподинамии и медленной ходьбы. Это отражает отрицательное влияние ГК на метаболические процессы в мышечной ткани и согласуется с имеющимися данными о роли ГК как фактора риска развития саркопении при РА [17, 19]. Четвертый фактор — недостаток питания — ассоциирован с хрупкостью благодаря влиянию на мышечную массу [5, 18]. Полноценное питание с достаточным содержанием белков, незаменимых аминокислот и микроэлементов имеет особое значение для больных РА в условиях повышенного белкового катаболизма на фоне активного воспаления.

Ограничением данного исследования является малое количество крепких лиц, что, очевидно, требует расширения когорты больных РА. Вместе с тем наше исследование является одним из первых в Российской Федерации, в котором обозначена проблема синдрома хрупкости при РА. Выявлены частота хрупкости, особенности ее фенотипических признаков и факторы, ассоциированные с ее развитием в этой особой группе пациентов, что может служить основанием для выбора реабилитационных мероприятий. Они должны быть направлены на повышение силы кистей и общей физической активности (ходьба и др.), предупреждение ССЗ, коррекцию нутритивного статуса. Основой профилактики хрупкости является контроль активности РА на фоне адекватного применения БПВП при ограниченном использовании ГК.

## Заключение

По результатам исследования установлено, что синдром хрупкости и прехрупкость доминируют у пациентов с РА и имеют определенные фенотипические особенности. К факторам, ассоциированным с хрупкостью и ее диагностическими признаками, относятся нарушение жизнедеятельности, активность РА, преждевременная летальность, коморбидность по ССЗ, более старший возраст; прием ГК и нарушения питания. Полученные данные могут использоваться в диагностике хрупкости и прехрупкости у пациентов с РА, а также при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию факторов, ассоциированных с развитием данных состояний.

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds). Rheumatology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
3. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
4. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical frailty: ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771-787. doi: 10.1007/s12603-019-1273-z
5. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ, Воробьева НМ, и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11-46 (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
6. Salaffi F, Farah S, Carlo MD. Frailty syndrome in musculoskeletal disorders: An emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed*. 2020;91(2):274-296. doi: 10.23750/abm.v91i2.9094
7. Gao RC, Wua ZG, Wu ZZ. Frailty in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022;89(4):105343. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105343
8. Амири ЕИ, Мясоедова СЕ, Уткин ИВ. Характеристика синдрома хрупкости у больных ревматоидным артритом. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2020;25(3-4):26-31. [Amiry EI, Myasoedova SE, Utkin IV. Fragility syndrome characteristics in patients with rheumatoid arthritis. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2020;25(3-4):26-31 (In Russ.)].
9. Бикбулатова ЛФ, Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(1):37-42. [Bikbulatova LF, Kutlubayev MA, Akhmadeyeva LR. Fatigue Assessment Scale: translation into Russian, adaptation and assessment of psychometric properties among in-patients of neurology and general medicine wards. *Bashkortostan Medical Journal*. 2012;7(1):37-42 (In Russ.)].
10. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
11. Andrews JS, Trupin L, Yelin EH, Hough CL, Covinsky KE, Katz PP. Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: A U.S. observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1031-1039. doi: 10.1007/s10067-017-3541-9
12. Bruce B, Fries J. The Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ): Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;9(1):20. doi: 10.1186/1477-7525-1-20
13. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-1251. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5
14. Gurina NA, Frolova EV, Degryse JM. A roadmap of aging in Russia: The prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district – The “Crystal” study. *J Amer Geriatr Soc*. 2011; 59(6): 980-988. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x
15. Collard RM. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-1492. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
16. Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Ефремова АО, Никитинская ОА. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):678-682. [Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Efremova AO, Nikitinskaya OA. Diagnostic value of the SARC-f questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):678-682 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-678-682
17. Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*. 2016;10(3):41-45. [Myasoedova SE, Rubtsova OA, Myasoedova EE. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *The Clinician*. 2016;10(3):41-45 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
19. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnini S, Lee KH, Nam SW, et al. Sarcopenia in autoimmune and rheumatic diseases: A comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5678. doi: 10.3390/ijms21165678

Мясоедова С.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>

Амири Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-8637>

Уткин И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6049-209X>

# Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятного прогноза артериита Такаясу у кыргызских пациентов

Г.М. Койлубаева<sup>1</sup>, А.М. Болотбекова<sup>1</sup>, М.Т. Бейшенкулов<sup>1</sup>, О.Н. Егорова<sup>2</sup>,  
Г.М. Тарасова<sup>2</sup>, А.М. Лиля<sup>2</sup>, Г. Суйунбай кызы<sup>1</sup>, А.Т. Туратбекова<sup>1</sup>, А.А. Окунова<sup>1</sup>,  
М.А. Чукубаев<sup>1</sup>, З.З. Турдукулов<sup>1</sup>, Д.А. Усупбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic 720040, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togoloka Moldo str., 3  
<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Койлубаева Гулазык Маликовна, makmal@rambler.ru  
**Contacts:** Gulazyk Koilubaeva, makmal@rambler.ru

Поступила 14.12.2022  
Принята 18.09.2023

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) при артериите Такаясу (АТ) характеризуется широким спектром клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом заболевания.

**Цель исследования** — определение особенностей клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы и предикторов неблагоприятного прогноза у кыргызских пациентов с артериитом Такаясу.

**Материал и методы.** В исследование включено 135 пациентов с достоверным диагнозом АТ, верифицированным согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology). Всем больным проводилось клиническое и стандартное лабораторно-инструментальное обследование.

**Результаты и обсуждение.** Поражение ССС наблюдалось у 84,4% пациентов с АТ и проявлялось преимущественно вторичной артериальной гипертензией (АГ) и аортальной регургитацией (АР) — 52,8% и 27,8% случаев соответственно. Основной причиной вторичной АГ была реноваскулярная гипертензия (63,4%). Значительно реже диагностировались миокардит (8,5%) и коронарный синдром (3,8%). Среди сердечно-сосудистых осложнений (ССО), развившихся у 32,5% больных, наиболее часто встречались декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ДХСН) (48,7%) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (40,5%). Непосредственной причиной летального исхода в наблюдаемой когорте была ДХСН (66,7%) вследствие выраженной АР (83,3%) и ишемической кардиомиопатии (16,7%). Предикторами развития ССО являлись V анатомический тип сосудистого поражения, высокая активность патологического процесса, выраженность стенотических изменений, серьезные клинические осложнения (КО) и тяжелая АР ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

1. Поражение ССС наблюдалось у 84,4% кыргызских пациентов с АТ.

2. Наиболее частым вариантом сердечно-сосудистой патологии была вторичная АГ (52,8%), обусловленная вазоренальными (63,4%), коарктационными (33%) и аортальными (3,6%) изменениями. Второй по частоте была патология аортального клапана (27,8%) с превалированием незначительной АР (45,8%).

3. ССО наблюдались у одной трети больных (32,5%) и в большинстве случаев были представлены ДХСН (48,7%) и ОНМК (40,5%).

4. Неблагоприятными факторами, ассоциированными с возрастанием риска ССО, у наблюдавшихся больных являлись V анатомический тип сосудистого поражения, высокая активность, выраженные стенотические изменения, серьезные КО и тяжелая АР ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** артериит Такаясу, аортальная регургитация, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая система

**Для цитирования:** Койлубаева ГМ, Болотбекова АМ, Бейшенкулов МТ, Егорова ОН, Тарасова ГМ, Лиля АМ, Суйунбай кызы Г, Туратбекова АТ, Окунова АА, Чукубаев МА, Турдукулов ЗЭ, Усупбаева ДА. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятного прогноза артериита Такаясу у кыргызских пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):576–583.

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF DAMAGE TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND PREDICTORS OF POOR PROGNOSIS OF TAKAYASU ARTERITIS IN KYRGYZ PATIENTS

Gulazik M. Koilubaeva<sup>1</sup>, Aitynay M. Bolotbekova<sup>1</sup>, Medet T. Beishenkulov<sup>1</sup>, Olga N. Egorova<sup>2</sup>,  
Galina M. Tarasova<sup>2</sup>, Aleksander M. Lila<sup>2</sup>, Guljazida Suiunbay kyzy<sup>1</sup>, Akmaral T. Turatbekova<sup>1</sup>,  
Asel A. Okunova<sup>1</sup>, Marat A. Chukubaev<sup>1</sup>, Zamirbek E. Turdukulov<sup>1</sup>, Dinara A. Usupbaeva<sup>1</sup>

Damage to the cardiovascular system (CVS) in Takayasu arteritis (AT) is characterized by a wide range of clinical manifestations and an unfavorable prognosis of the disease.

**Objectives:** determine the characteristics of clinical manifestations of damage to the CVS and predictors of unfavorable prognosis in Kyrgyz patients with AT.

**Methods:** The study included 135 patients with a reliable diagnosis of AT, verified according to the classification criteria of the American College of Rheumatology/The European Alliance of Rheumatology Associations (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology). All patients underwent clinical and standard laboratory and instrumental examination.

**Results:** CVC lesion was observed in 84.4% of patients with AT and was manifested mainly by secondary arterial hypertension (AH) and aortic regurgitation (AR) — 52.8% and 27.8% of cases, respectively. The main cause of secondary hypertension was renovascular hypertension (63.4%). Myocarditis (8.5%) and coronary syndrome (3.8%) were significantly less frequently diagnosed. Among the cardiovascular complications (CVC) that developed in 32.5%

of patients, decompensated chronic heart failure (DCHF) (48.7%) and acute cerebrovascular accident (ACVA) were the most common (40,5%). The immediate cause of death in the observed cohort was DCHF (66.7%) due to severe AR (83.3%) and ischemic cardiomyopathy (16.7%). Predictors of the development of CVc were the V anatomical type of vascular lesion, high activity of the pathological process, severity of stenotic changes, serious clinical complications (CC) and severe AR ( $p < 0.05$ ).

#### Conclusion:

1. CVS lesion was observed in 84.4% of Kyrgyz patients with AT.
2. The most frequent variant of cardiovascular pathology was secondary hypertension (52.8%) caused by vasorenal (63.4%), coarctation (33%) and aortic (3.6%) changes. The second most common was pathology of the aortic valve (27.8%) with a predominance of minor AR (45.8%).
3. CVc was observed in one third of patients (32.5%) and in most cases were presented with DCHF (48.7%) and ACVA (40.5%).
4. Unfavorable factors associated with an increased risk of CVc in the observed patients were V anatomical type of vascular lesion, high activity, pronounced stenotic changes, severe CC and severe AR ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** Takayasu arteritis, aortic regurgitation, arterial hypertension, cardiovascular system

**For citation:** Koilubaeva GM, Bolotbekova AM, Beishenkulov MT, Egorova ON, Tarasova GM, Lila AM, Suiunbay kyzy G., Turatbekova AT, Okunova AA, Chukubaev MA, Turdukulov ZE, Usupbaeva DA. Clinical manifestations of damage to the cardiovascular system and predictors of poor prognosis of Takayasu arteritis in Kyrgyz patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):576–583 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-576-583

## Введение

Артериит Такаюсу (АТ) — редкий хронический васкулит крупных сосудов неизвестной этиологии, характеризующийся гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей с возможным вовлечением коронарных и легочных артерий [1]. АТ наблюдается у женщин в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, и обычно начинается в молодом возрасте (до 40 лет) [2]. Распространенность и характер клинических проявлений АТ варьируют в зависимости от локализации пораженной артерии, выраженности сосудистых изменений и ишемических осложнений [3].

Среди разнообразных клинических синдромов особое внимание при АТ уделяется проявлениям, связанных с ухудшением кровоснабжения сердечно-сосудистой системы (ССС). Воспалительный процесс может охватить любую анатомическую структуру сердца, начиная от перикарда и заканчивая клапанами и коронарными артериями (КА) [4]. Основные кардиоваскулярные проявления при АТ характеризуются коронаритом, миокардитом, аортальной недостаточностью и вторичной артериальной гипертензией (АГ). Клинические проявления, связанные с патологией ССС, ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определяющих неблагоприятный прогноз заболевания [5, 6].

**Цель исследования** — определение особенностей клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы и предикторов неблагоприятного прогноза у кыргызских пациентов с артериитом Такаюсу.

#### Материал и методы

Основу исследования составили 135 пациентов с достоверным диагнозом АТ, верифицированным, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [7], госпитализированных в клинику Национального центра кардиологии и терапии (НЦКиТ) имени академика Мирсаида Миррахимова в период с января 2010 по май 2022 г. Пациенты включались в исследование по мере первичного обращения в НЦКиТ. Мониторинг клинических проявлений, лабораторных и инструментальных маркеров заболевания проводился 1 раз в 2–3 года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Для определения анатомического типа поражения сосудистого русла использовалась ангиографическая классификация R. Moriaki [8], согласно которой в зависимости от локализации поражения аорты и ее ветвей выделяют:

- I тип — ветви дуги аорты;
- IIa тип — восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви;
- IIb тип — восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви + грудная нисходящая аорта;
- III тип — грудной отдел аорты, брюшной отдел аорты и/или почечные артерии;
- IV тип — брюшной отдел аорты и/или почечные артерии;
- V тип — комбинация типа IIb и типа IV.

При вовлечении в патологический процесс коронарных и/или легочных артерий к типу заболевания добавлялись, соответственно, С(+) или Р(+).

Для характеристики клинической картины АТ пациенты были распределены на три категории, имеющие симптомы следующих стадий заболевания [9–14]:

**I стадия: ранняя (сохранного пульса или преваскулита)** — в дебюте болезни в клинической картине преобладают неспецифические симптомы (слабость, быстрая утомляемость, головокружение, лихорадка, снижение массы тела) с повышенными лабораторными маркерами воспалительной активности;

**II стадия: сосудистая (сосудистого воспаления)** — формирование стенозов и окклюзий, клинически проявляющихся симптомами сосудистой недостаточности (онемение верхних и нижних конечностей, перемежающаяся хромота, расплывчатое зрение, преходящая слепота, транзиторные ишемические атаки, гемиплегии, судороги и др.);

**III стадия: фиброзная** — развитие фиброза или аневризматических трансформаций артерий, что часто сочетается с ремиссией заболевания (в данную стадию не исключается рецидив АТ).

Текущая активность болезни оценивалась с помощью индийского индекса клинической активности АТ (ITAS2010, Indian Takayasu Clinical Activity Score), учитывающего признаки системного воспаления в течение последних 3 месяцев, по следующим основным категориям: системные проявления (недомогание или снижение веса более 2 кг, миалгии, артралгии или артрит, головная боль); поражение желудочно-кишечного тракта (абдоминальная боль); акушерская патология (самопроизвольный выкидыш до 12 недель); поражение почек (систолическое артериальное давление, АД выше 140 мм рт. ст. и диастолическое АД

выше 90 мм рт. ст.); неврологические проявления (инсульт, судороги не связанные с гипертонией, обмороки, головокружение); поражение ССС (шумы; непостоянная пульсация периферических артерий, слабый пульс на одной стороне по сравнению с противоположной стороной, новая потеря пульса; хромота; каротидодиния; артериальная гипертензия; стенокардия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия или сердечная недостаточность). Интерпретация результатов по ITAS2010 проводилась следующим образом: при наборе 2 и более баллов заболевание считалось активным, менее 2 баллов — неактивным [15].

Для определения степени тяжести клинических осложнений (КО) и оценки прогноза неблагоприятного течения применялась классификация К. Ishikawa [16], которая характеризует четыре наиболее часто встречающихся осложнения: *аортальную регургитацию (АР), ретинопатию, вторичную АГ и аневризму сосудов*, — по следующим градациям: I — неосложненное течение заболевания с поражением легочной артерии или без такового; IIА — I осложнение легкой/умеренной степени тяжести; IIВ — I осложнение тяжелой степени; III —  $\geq 2$  осложнений.

Всем пациентам проведено общепринятое клиническое и стандартное лабораторное исследование. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определялось на биохимическом анализаторе Synchron CX4-DELTA (Delta Systems Inc., США). Для оценки лабораторной активности АТ определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода и интерлейкина 6 (ИЛ-6) методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител на анализаторе «Иммулайт 2000 ХРi» (Siemens, США).

Для выявления и оценки степени стенотического поражения периферических артерий (ПФА) использовались данные ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и панаортографии, проведенной с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Анализ поражения ПФА по данным МСКТ-панаортографии проводился с использованием прикладной программы «AVA» и расчетов NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, 1991), согласно которым выделяют легкие (менее 50%), умеренные (50–69%) и выраженные (70–99%) стенозы [17, 18]. Кардиологическое инструментальное обследование включало проведение электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ). Выраженность аортальной и/или митральной регургитации по данным ЭхоКГ оценивалась по классификации W.A. Zoghbi и соавт. [19], согласно которой выделялась незначительная (менее 0,3 см), умеренная (0,3–0,6 см) и выраженная (более 0,6 см) регургитация.

Для визуализации КА выполнялась инвазивная рентгеновская коронароангиография (КАГ) или МСКТ-коронарография с внутривенным контрастированием.

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0 (IBM Corp., США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США) с исполь-

зованием пакета стандартных статистических программ. Вид распределения количественных переменных анализировался с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с нормальным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ , переменные с ненормальным распределением — в виде медианы с интерквартильным разбросом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). В качестве независимых факторов, влияющих на риск развития ССО, анализировались демографические данные, клинические проявления, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Уточнение выраженности влияния каждого из независимых факторов на риск развития ССО проводилось методом логистической регрессии с вычислением относительного риска (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Среди пациентов преобладали женщины (93,3%) молодого возраста (медиана — 29 [23; 40] лет), кыргызской национальности (92,6%). Сроки от начала АТ до установления диагноза варьировали от 1 года до 8 лет (медиана — 3 [1; 8] года), а длительность болезни на момент включения в исследование — от 3 до 12 лет (медиана — 6 [3; 12] лет). У всех пациентов заболевание дебютировало до 40 лет. Медиана возраста дебюта — 22 [17; 30] года, продолжительности наблюдения с момента включения в исследование — 4 [2; 7] года (табл. 1).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных артериитом Такаёсу ( $n=135$ )

| Показатели                                                                                        | Значения                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Возраст дебюта/возраст на момент включения в исследование (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]      | 22 [17; 30] / 29 [23; 40]     |
| Пол (женщины/мужчины), $n$ (%)                                                                    | 126 (93,3) / 9 (6,7)          |
| РП: кыргызы/азиаты/европеоиды, $n$ (%)                                                            | 125 (92,6) / 10 (7,4) / 0 (0) |
| Длительность АТ на момент включения в исследование (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]             | 6 [3; 12]                     |
| Время с момента первого проявления АТ до установления диагноза (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 3 [1; 8]                      |
| Длительность наблюдения (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]                                        | 4 [2; 7]                      |
| Анатомический тип, $n$ (%):                                                                       |                               |
| I                                                                                                 | 14 (10,4)                     |
| IIА                                                                                               | 18 (13,3)                     |
| IIВ                                                                                               | 10 (7,4)                      |
| III                                                                                               | 0 (0)                         |
| IV                                                                                                | 6 (4,5)                       |
| V                                                                                                 | 87 (64,4)                     |
| Клиническая стадия, $n$ (%):                                                                      |                               |
| I (сохранного пульса)                                                                             | 0 (0)                         |
| II (сосудистая)                                                                                   | 111 (82,2)                    |
| III (фиброзная)                                                                                   | 24 (17,8)                     |



Продолжение таблицы 1

| Показатели                                      | Значения                       |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|
| Активность (индекс ITAS2010), <i>n</i> (%):     |                                |
| неактивный (0–2 балла)                          | 0                              |
| активный (2 балла и выше)                       | 144 (100)                      |
| Степень тяжести КО (Ishikawa), <i>n</i> (%):    |                                |
| 0                                               | 0 (0)                          |
| I                                               | 24 (17,8)                      |
| IIA                                             | 28 (20,7)                      |
| IIIB                                            | 24 (17,8)                      |
| III                                             | 59 (43,7)                      |
| Лабораторные показатели, <i>n</i> (%):          |                                |
| увеличение СОЭ (по Панченкову, норма 0–15 мм/ч) | 84 (62,2) из 135 обследованных |
| повышение уровня СРБ (норма 0–5 мг/л)           | 89 (67,4) из 132 обследованных |
| повышение уровня ИЛ-6 (норма 0–10 пг/мл)        | 19 (31,7) из 60 обследованных  |
| дислипидемия                                    | 20 (24,0) из 84 обследованных  |

**Примечание:** РП – расовая принадлежность; АГ – артериит Такаясу; ITAS2010 – Indian Takayasu Clinical Activity Score; КО – клинические осложнения; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6

Большинство пациентов имели V анатомический тип поражения сосудистого русла ( $n=87$  – 64,4%), сосудистую стадию ( $n=111$  – 82,2%) и серьезные КО ( $n=59$  – 43,7%). Согласно индексу ITAS2010, у всех больных определялась выраженная клиническая активность заболевания, тогда как лабораторная активность регистрировалась более чем у половины: повышение уровня СРБ – у 66,4%, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – у 62,2%, ИЛ-6 – у 31,7%. Дислипидемия была выявлена всего у 24% больных, характеризовалась повышением ОХС в 100% случаев, реже – ХС ЛПНП (в 50%) и снижением ХС ЛПВП – в 25% случаев.

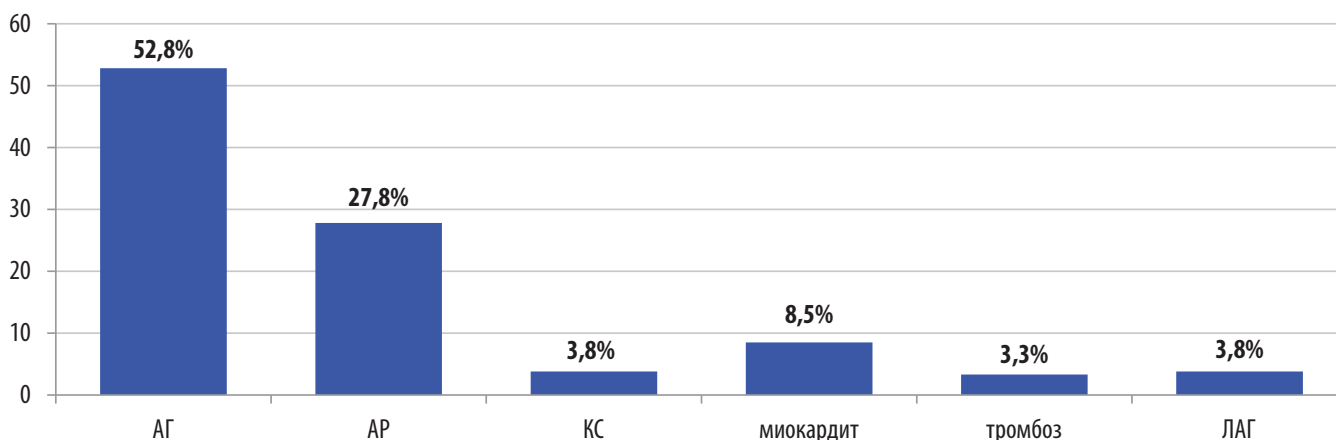
Как видно из рисунка 1, сердечно-сосудистое поражение выявлялось у 114 (84,4%) из 135 пациентов, у которых наблюдались 212 различных сочетанных сердечно-сосудистых нарушений. Среди них преобладала вторичная АГ ( $n=112$  – 52,8%), обусловленная вазоренальными ( $n=71$  – 63,4%), коарктационными ( $n=37$  – 33%) и аортальными ( $n=4$  – 3,6%) изменениями. Резистентная к терапии АГ

наблюдалась у 37 (33%) из 112 больных. У 26 (70,3%) из них АГ была вызвана выраженным и критическим стенозом почечных артерий (ПА). Второй по частоте была патология аортального клапана ( $n=59$  – 27,8%) с превалированием незначительной ( $n=27$  – 45,8%), несколько реже – умеренной ( $n=20$  – 33,9%) и значительно реже – выраженной ( $n=12$  – 20,3%) АР.

Клинические симптомы миокардита имели место у 18 (8,5%) больных, медиана возраста которых составила 36 [26; 40] лет. Миокардит был диагностирован на основании характерных клинических проявлений, данных ХМ ЭКГ и ЭхоКГ: снижения ФВ менее 45%, значительного увеличения размеров левого предсердия, конечного диастолического объема и конечного систолического объема левого желудочка (ЛЖ). У 13 (72,2%) больных миокардит проявлялся аритмогенным вариантом, в виде желудочковой экстрасистолы (ЖЭС) высоких градаций (Lown III и IVA) у 10 (55,6%), пароксизмальной мерцательной аритмии (ПМА) – у 2 (11,1%) и пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ) – у 1 (5,6%). В 1 (5,56%) случае определялась синоаурикулярная блокада (СА) 1-й степени типа Мобиц II. Миокардит с признаками прогрессирующей сердечной недостаточности наблюдался у 4 (22,2%) больных, у 2 из них – хронического течения. Симптомы миокардита регрессировали в результате применения глюкокортикоидов (ГК), циклофосфана (16,7%), метотрексата (66,7%), азатиоприна (11,1%) и антиаритмической терапии (биспрололом – в 61,5%, сотагексалом – в 7,7%, амиодароном – в 30,8% случаев). У одной пациентки 22 лет с диффузным миокардитом, клинически проявлявшимся симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и ПЖТ, проводилась терапия тоцилизумабом (ТЦЗ).

Коронариит с ишемией миокарда диагностирован у 8 (3,8%) больных. Сосудистые тромбозы визуализировались у 7 (3,3%) пациентов. У 8 (3,8%) больных по данным ЭхоКГ определялась легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) с высокими значениями систолического артериального давления (в среднем  $61,50 \pm 18,35$  мм рт. ст.), которая была обусловлена стенозом мелких ветвей легочной артерии, подтвержденным при ангиографическом исследовании.

За время наблюдения у 37 (32,5%) из 114 пациентов с поражением ССС наблюдались различные ССО, преимущественно ДХСН ( $n=18$  – 48,7%) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК;  $n=15$  – 40,5%),



**Рис. 1.** Структура кардиоваскулярных проявлений у пациентов с артериитом Такаясу: АГ – артериальная гипертензия; АР – аортальная регургитация; КС – коронарный синдром; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

значительно реже — расслаивающая аневризма аорты (РАА;  $n=2$  — 5,4%), острый инфаркт миокарда (ОИМ;  $n=1$  — 2,7%) и тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА;  $n=1$  — 2,7%) (рис. 2).

Одной из основных причин развития ДХСН была сочетанная патология в виде выраженной АР ( $n=12$  — 66,7%) и рефрактерной вазоренальной гипертензии (ВАГ;  $n=3$  — 16,7%), обусловивших дилатацию левых отделов сердца. У 2 (11,1%) больных прогрессирование ЗСН было связано с миокардитом хронического течения и у 1 (5,5%) — с ишемической кардиомиопатией в результате выраженного атеросклеротического поражения правой КА и ветвей левой КА (передней нисходящей и огибающей).

ОНМК (40,5%) чаще всего было представлено ишемическим инсультом ( $n=11$  — 73,3%), несколько реже — геморрагическим инсультом ( $n=3$  — 20%), и в 1 (6,7%) случае отмечалась транзиторная ишемическая атака.

Признаки РАА определялись у 2 больных: в первом случае у пациентки 28 лет — в зоне дистального отдела нисходящей грудной аорты (НГА) и супраренального сегмента брюшной аорты (БША); во втором случае у больной 22 лет — в инфраренальном сегменте БША. Развитие ОИМ наблюдалось у пациентки 25 лет в результате окклюзии ствола левой КА, выявленной при КАГ.

За период динамического наблюдения зафиксировано 9 (6,7%) летальных исходов. Средний возраст умерших больных составил  $36,88 \pm 15,57$  года (от 20 до 65 лет), время выживания —  $16,11 \pm 12,69$  года (от 3 до 44 лет). Все умершие пациенты имели V анатомический тип сосудистого поражения, 4 из них — выраженную активность воспалительного процесса и серьезные КО.

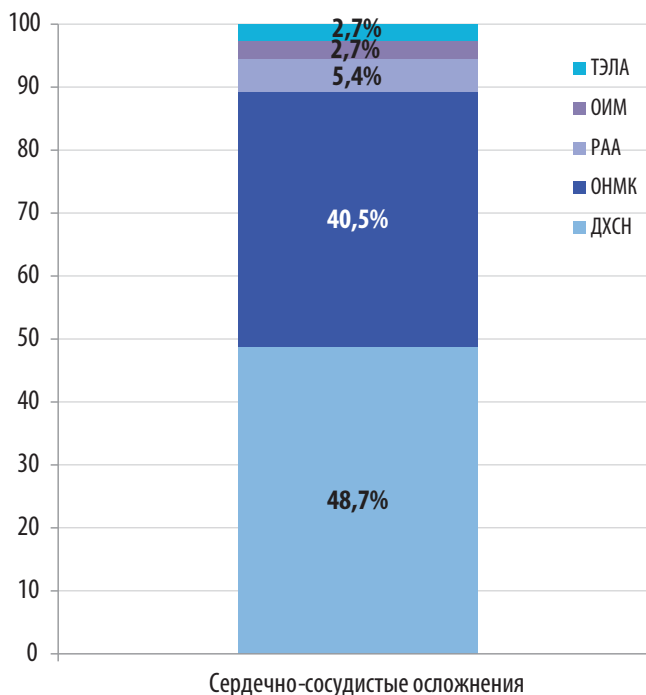
Непосредственной причиной смерти была ДХСН ( $n=6$  — 66,7%) вследствие выраженной АР ( $n=5$  — 83,3%) и ишемической кардиомиопатии ( $n=1$  — 16,7%). Смерть у остальных 3 (33,3%) больных наступила в результате разрыва расслаивающей аневризмы инфраренального сегмента БША ( $n=1$ ), ОИМ из-за окклюзии ствола левой КА ( $n=1$ ) и ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (СМА) слева ( $n=1$ ) (табл. 2).

Для определения предикторов неблагоприятного прогноза заболевания в наблюдаемой когорте больных и анализа ассоциации ССО с факторами риска, влияющими на их развитие, была построена многофакторная модель, в которую в качестве независимых признаков были включены длительность заболевания, возраст дебюта и на момент включения в исследование, поздняя диагностика, клиническая стадия, V анатомический тип сосудистого поражения, активность, лабораторные маркеры воспалительной активности (уровни СОЭ и СРБ), дислипидемия, стеноотические изменения, выраженность АР, резистентная АГ и КО.

**Таблица 2.** Структура смертности у пациентов с артериитом Такаясу ( $n=9$ )

| Причины смерти       | Число случаев, $n$ (%) |
|----------------------|------------------------|
| ДХСН                 | 6 (66,7)               |
| ОНМК                 | 1 (11,1)               |
| ОИМ                  | 1 (11,1)               |
| Разрыв аневризмы БША | 1 (11,1)               |

**Примечание:** ДХСН — декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда; БША — брюшная аорта



**Рис. 2.** Структура сердечно-сосудистых осложнений у больных артериитом Такаясу с поражением сердечно-сосудистой системы ( $n=37$ ): ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОИМ — острый инфаркт миокарда; РАА — расслаивающая аневризма аорты; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ДХСН — декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность

**Таблица 3.** Факторы риска, ассоциированные с сердечно-сосудистыми осложнениями, у пациентов с артериитом Такаясу ( $n=135$ )

| Признаки                                                 | ОР (95% ДИ)       | $p$   |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| Возраст на момент включения в исследование               | 1,01 (0,99–1,05)  | 0,3   |
| Возраст дебюта АТ                                        | 1,0 (0,97–1,03)   | 0,8   |
| Длительность АТ на момент включения в исследование, годы | 1,0 (0,99–1,01)   | 0,1   |
| Поздняя диагностика (после 5 лет и более)                | 1,17 (0,58–2,37)  | 0,6   |
| Клиническая стадия                                       | 2,11 (0,85–5,22)  | 0,1   |
| Активность АТ (индекс ITAS2010)                          | 1,29 (1,02–1,23)  | 0,01  |
| V анатомический тип                                      | 2,48 (1,89–3,25)  | 0,001 |
| Повышение уровня СРБ                                     | 0,99 (0,98–1,01)  | 0,4   |
| Повышение СОЭ                                            | 0,74 (0,37–1,49)  | 0,4   |
| Дислипидемия                                             | 1,82 (0,70–4,78)  | 0,23  |
| Стеноотические изменения                                 | 1,56 (1,07–2,29)  | 0,02  |
| Резистентная АГ                                          | 44,16 (10,01–195) | 0,001 |
| Аортальная регургитация                                  | 3,98 (1,93–8,18)  | 0,001 |
| Степень КО (Ishikawa)                                    | 2,55 (1,76–3,68)  | 0,001 |

**Примечание:** ОР — относительный риск; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; АТ — артериит Такаясу; ITAS2010 — Indian Takayasu Clinical Activity Score; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АГ — артериальная гипертензия; КО — клинические осложнения

Как следует из данных, представленных в таблице 3, значимыми факторами, влияющими на развитие ССО ( $p < 0,05$ ), являлись V анатомический тип сосудистого поражения (отношение шансов (ОШ) – 2,48; 95% ДИ: 1,89–3,25), активность патологического процесса (ОШ=1,29; 95% ДИ: 1,02–1,23), степень стенотических изменений (ОШ=1,56; 95% ДИ: 1,07–2,29), выраженность АР (ОШ=3,98; 95% ДИ: 1,93–8,18) и серьезные КО (ОШ=2,55; 95% ДИ: 1,76–3,68). Показано, что возраст, длительность заболевания, поздняя диагностика, клиническая стадия, дислипидемия и лабораторные маркеры воспалительной активности не являлись факторами риска, ассоциированными с развитием ССО ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Клинические проявления поражения ССС при АТ отличаются большим разнообразием в связи с вовлечением в патологический процесс всех анатомических структур сердца (КА, клапаны, миокард и перикард). Пациенты с АТ подвержены высокому риску ССО вследствие резистентной реноваскулярной гипертензии, прогрессирования АР, развития ОНМК, коронарного синдрома и критической ишемии конечностей [20–22].

Существуют различия по частоте поражения ССС и риску развития сердечно-сосудистых событий в разных этнических группах больных АТ. Так, например, в китайской когорте вовлечение ССС с развитием ССО наблюдалось почти у 96% больных [23]. Российские авторы наблюдали ССО в 39% случаев, в их структуре преобладало ОНМК (43%) [24]. У пациентов, проживающих в Сингапуре, наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией была вторичная АГ (69%), которая часто была обусловлена ВАГ на фоне окклюзионных изменений ПА (85%), что намного выше, чем в японской когорте больных АТ (34%) [25].

Согласно ряду исследований, основные клинические симптомы сердечно-сосудистой патологии при АТ представлены АР (50–55%), которая вызывает ремоделирование миокарда и дисфункцию ЛЖ с развитием левожелудочковой недостаточности [26–28]. Коронарный синдром при АТ диагностируется у 60% больных, в основном при проведении КАГ или магнитно-резонансной томографии сердца. При патологоанатомических исследованиях частота поражения КА составляет около 45% [4, 29–36].

У 45–85% больных АТ наблюдается вторичная АГ, имеющая вазоренальный, коарктационный, аортальный, цереб्रोишемический или смешанный генез [37–42]. Как правило, резистентные формы АГ приводят к снижению компенсаторных возможностей сердца и развитию ДХСН вследствие гипертрофии ЛЖ и межжелудочковой перегородки. Прослеживается определенная зависимость гипертрофии миокарда ЛЖ от степени АГ и выраженности стеноза ПА, особенно при наличии их двустороннего поражения. Согласно результатам одного крупного ретроспективного исследования, у 59,6% больных АТ диагностировалась резистентная к терапии АГ, основной причиной которой была ВАГ (в 69,3% случаев). Вторичная АГ в 25,7% случаев была обусловлена стенозом НГА, в 20,5% – БША, в 11,8% – выраженной АР [42].

У наших больных частота поражения ССС составила 84,4% с преобладанием вторичной АГ (52,8%), имеющей вазоренальный (63,4%) генез. В 33% случаев имела место резистентная АГ, которая у 70,3% больных была связана с ВАГ. Второй по частоте была аортальная клапанная

патология (27,8%). Коронарит с признаками ишемии миокарда диагностирован всего в 3,8% случаев.

Сердечная дисфункция как следствие миокардита крайне редко встречается при АТ [43–46]. Клинически значимые проявления миокардита в нашей когорте встречались в 8,5% случаев и характеризовались в основном нарушениями ритма сердца (72,2%) и прогрессирующей сердечной недостаточностью (22,2%), которые купировались применением ГК и цитостатической терапии, а в одном случае – ТЦЗ. Результаты нашей работы подтверждаются данными британского ретроспективного когортного исследования, проведенного К. Bechman и соавт. [47], в котором симптомы миокардита с признаками ЗСН (10%) регрессировали в результате терапии преднизолоном и циклофосфаном, а в одном случае – в результате терапии ТЦЗ.

ССО занимают лидирующие позиции в структуре смертности пациентов с АТ [6]. Немногочисленные данные о частоте развития ССО при АТ, а также о факторах неблагоприятного течения заболевания, вероятно, связаны с относительно небольшой выборкой наблюдавшихся больных [48]. ССО в нашей когорте наблюдались у 32,5% больных и были представлены главным образом ДХСН (48,7%) и ОНМК (40,5%). К наиболее частым причинам развития ДХСН относится сочетанная сосудистая патология с поражением восходящего отдела аорты и ПА, с развитием выраженной АР (66,7%) и рефрактерной ВАГ (16,7%).

По результатам крупного популяционного исследования, проведенного S.J. Park и соавт. [6], среди основных причин смерти (у 45,3% больных) выделялись ДХСН и ОИМ. В других публикациях сообщается об эпизодах внезапной смерти пациентов с АТ молодого возраста, у которых ранее диагностировался коронарит [32, 33]. В американской популяции больных АТ распространенность коронарного синдрома, ДХСН и ОИМ составила 29,9%, 19,4% и 11,5% соответственно. Высокие показатели смертности вследствие ОИМ наблюдались у азиатов (30%), значительно ниже – у европейцев (7%), афроамериканцев (4%) и латиноамериканцев (3%) [49]. В исследованиях китайских авторов ведущими причинами смертности больных были ДХСН и геморрагический инсульт [50, 51]. В другом многоцентровом китайском исследовании смертность составила 21,3% и была связана с обширным ОИМ (35%), ДХСН (35%) и ОНМК (30%) [52].

В нашем исследовании непосредственными причинами смерти стали ДХСН (66,7%), разрыв расслаивающей аневризмы инфраренального сегмента БША (11,1%), ОИМ (11,1%) в результате окклюзии ствола левой КА и ишемический инсульт (11,1%) в бассейне СМА. Развитие ДХСН было обусловлено прогрессирующей АР (83,3%) и ишемической кардиомиопатией (16,7%).

В когортных исследованиях китайских больных АТ с помощью бинарной логистической регрессии были выявлены неблагоприятные факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода, которые включали активность (ОШ=0,167; 95% ДИ: 0,038–50,61;  $p=0,018$ ), вторичную АГ (ОШ=9,33; 95% ДИ: 1,72–50,61;  $p=0,01$ ), ЗСН (ОШ=5,67; 95% ДИ: 1,25–25,73;  $p=0,025$ ) и большую продолжительность болезни (ОШ=1,007; 95% ДИ: 1,01–1,17;  $p=0,027$ ) [5].

Согласно результатам И.Э. Бородиной и соавт. [24], основными предикторами ССО в российской когорте больных АТ являлись мужской пол (ОШ=3,28), курение (ОШ=3,25), ранее перенесенные оперативные вмешательства на крупных сосудах (ОШ=2,91), АГ в дебюте заболевания (ОШ=2,31) и коронарный синдром (ОШ=12,01).



По нашим данным, наличие таких КО, как ретинопатия, АР, аневризма, АГ и стеноз ствола легочной артерии, ассоциировалось с высоким риском развития ССО (ОШ=2,55; 95% ДИ: 1,76–3,68;  $p<0,05$ ), их частота составила 43,7%. Другими значимыми факторами риска развития ССО ( $p<0,05$ ) у наших больных явились V анатомический тип сосудистого поражения (ОШ=2,48; 95% ДИ: 1,89–3,25), высокая активность патологического процесса (ОШ=1,29; 95% ДИ: 1,02–1,23), выраженность стенотических изменений (ОШ=1,56; 95% ДИ: 1,07–2,29) и тяжелая АР (ОШ=3,98; 95% ДИ: 1,93–8,18). Примечательно, что возраст, длительность болезни, поздняя диагностика, клиническая стадия и лабораторные маркеры воспалительной активности не являлись факторами риска, ассоциированными с ССО ( $p>0,05$ ).

## Выводы

1. Поражение ССС наблюдалось у 84,4% кыргызских пациентов с АТ.
2. Наиболее частым вариантом сердечно-сосудистой патологии была вторичная АГ (52,8%), имеющая вазоренальный (63,4%), коарктационный (33%) и аор-

тальный (3,6%) генез. Второй по частоте была патология аортального клапана (27,8%) с превалированием незначительной АР (45,8%).

3. ССО наблюдались у трети больных (32,5%) и были представлены в основном ДХСН (48,7%) и ОНМК (40,5%).

4. Неблагоприятными факторами, ассоциированными с возрастом риска ССО у наблюдавшихся больных, явились V анатомический тип сосудистого поражения, высокая активность, выраженность стенотических изменений, серьезные КО и тяжелая АР ( $p<0,05$ ).

## 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. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
2. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu's arteritis: A review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-486. doi: 10.1136/jcp.55.7.481
3. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(Suppl 64):86-91.
4. Miloslavsky E, Unizony S. The heart in vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;270(1):74-81.
5. Li J, Zhu M, Li M, Zheng W, Zhao J, Tian X, et al. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e4069. doi: 10.1097/MD.00000000000004069
6. Park SJ, Kim HJ, Park H, Hann HJ, Kim KH, Han S, et al. Corrigendum to "Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea – A nationwide, population-based study". *Int J Cardiol.* 2017;238:182. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.013
7. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482
8. Hata A, Noda M, Moriaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol.* 1996;54(Suppl):155-163. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6
9. Chen Z, Li J, Yang Y, Li H, Zhao J, Sun F, et al. The renal artery is involved in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Kidney Int.* 2018;93(1):245-251. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.027
10. Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):576-581. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.012
11. Gormezano NW, Santos MC, Okuda EM, Catani LH, Sacchetti SB. Association between rheumatic fever and Takayasu's arteritis – Case report. *Rev Bras Rheumatol Engl Ed.* 2016;56(2):178-180. doi: 10.1016/j.rbre.2014.09.003
12. Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: The expanding spectrum. *Int J Cardiol.* 1996;54(Suppl):149-154. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88784-5
13. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):475-482. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006
14. Sanchez-Alvarez C, Mertz LE, Thomas CS, Cochuyt JJ, Abril A. Demographic, clinical, and radiologic characteristics of a cohort of patients with Takayasu arteritis. *Am J Med.* 2019;132(5):647-651. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.017
15. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al.; Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) group. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1795-1801. doi: 10.1093/rheumatology/ket128
16. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation.* 1978;57(1):27-35. doi: 10.1161/01.cir.57.1.27
17. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-453.
18. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351(9113):1379-1387.
19. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-371. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007
20. Zhu WG, Lin X, Zhang W, Wang Y. Cardiac manifestations of Takayasu's arteritis. *Chin J Allergy Clin Immunol.* 2011;5:217-222.
21. Yang L, Zhang H, Jiang X, Zou Y, Qin F, Song L, et al. Clinical manifestations and longterm outcome for patients with Takayasu arteritis in China. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2439-2446. doi: 10.3899/jrheum.140664
22. Wan J, Pan LL, Ci WP, Liao H, Wang T. Manifestations and risk factors of cardiac involvement in patients with Takayasu's arteritis. *China Med.* 2015;10:1103-1107.
23. Li J, Sun F, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, et al. The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: a retrospective study of 411 patients over 24 years. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):107. doi: 10.1186/s13075-017-1307-z
24. Бородин ИЭ, Попов АА, Шардина ЛА. Препараты кардиоваскулярных осложнений у пациентов с артериитом Такаюсу:



- результаты ретроспективного исследования и материалов аутопсий. *Медицина*. 2018;2:57-68. [Borodina IE, Popov AA, Shardina LA. Predictors of cardiovascular complications in patients with Takayasu arteritis: Results of a retrospective study and autopsy materials. *Medicine*. 2018;2:57-68 (In Russ.)]. doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-2-57-68
25. Teoh PC, Tan LK, Chia BL, Chao TC, Tambyah JA, Feng PH. Non-specific aorto-arteritis in Singapore with special reference to hypertension. *Am Heart J*. 1978;95(6):683-690. doi: 10.1016/0002-8703(78)90496-9
  26. Kwon HW, Suh YJ, Bang JS, Kwon BS, Kim GB, Bae EJ, et al. Aortic valve replacement surgery for a case of infantile Takayasu arteritis. *Korean J Pediatr*. 2012;55(7):254-258. doi: 10.3345/kjp.2012.55.7.254
  27. Alali WM, Alahmari SA, Alhebaishi YS, Alrashidi SA. Severe aortic regurgitation complicating Takayasu's arteritis. *Saudi Med J*. 2017;38(8):863-867. doi: 10.15537/smj.2017.8.12473
  28. Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, Ishibashi-Ueda H, Matsuda H, Minatoya K, et al. Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: Long-term morbidity and mortality. *Circulation*. 2005;112(24):3707-3712. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535724
  29. Rav-Acha M, Plot L, Peled N, Amital H. Coronary involvement in Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev*. 2007;6(8):566-571. doi: 10.1016/j.autrev.2007.04.001
  30. Comarmond C, Cluzel P, Toledano D, Costedoat-Chalumeau N, Isnard R, Gaudric J, et al. Findings of cardiac magnetic resonance imaging in asymptomatic myocardial ischemic disease in Takayasu arteritis. *Am J Cardiol*. 2014;113(5):881-887. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.045
  31. Kang EJ, Kim SM, Chloe YH, Lee G, Lee KN, Kim DK. Takayasu's arteritis: Assessment of coronary arterial abnormalities with 128-section dual-source CT angiography of the coronary arteries and aorta. *Radiology*. 2014;270(1):74-81.
  32. Wang EL, Sato Y, Takeichi T, Kitamura O. Sudden death of an infant with coronary involvement due to Takayasu arteritis. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):109-111. doi: 10.1016/j.carpath.2012.05.002
  33. Hlavatary L, Diaz F, Sung L. Takayasu's arteritis of the coronary arteritis presenting as sudden death in a white teenager. *Am J Forensic Med Pathol*. 2015;36:221-223.
  34. Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. Takayasu's disease: A review. *Cardiol Young*. 2008;18(3):250-259. doi: 10.1017/S1047951108002060
  35. Arabidze GG, Abugova SP, Domba GU. Non-specific aortoarteritis. Clinical course and long-term medical treatment. *Inter Angiol*. 1985;4:165-169.
  36. Ueno A, Awane Y, Wakabayashi A, Shimizu K. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with the elongated coarctation. *Jpn Heart J*. 1967;8(5):538-544. doi: 10.1536/ihj.8.538
  37. Чихладзе НМ, Сивакова ОА, Чазова ИЕ. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при неспецифическом аортоартериите. *Системные гипертензии*. 2008;5(4):22-24. [Chikhladze NM, Sivakova OA, Chazova IE. Clinical manifestations of cardiovascular system damage in non-specific aortoarteritis. *Systemic hypertension*. 2008;5(4):22-24 (In Russ.)].
  38. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977;93(1):94-103. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80178-6
  39. Koide K. Takayasu's arteritis in Japan. *Heart vessels*. 1992;7(Suppl):48-54.
  40. Mammeri A, Guermaz R, Hatri A. Hypertension during Takayasu's disease: An Algerian single center experience of 279 patients. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017;66(3):154-158.
  41. Ham SW, Kumar SR, Rowe VL, Weaver FA. Disease progression after initial surgical intervention for Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1345-1351.
  42. Qi Y, Yang L, Zhang H, Liang E, Song L, Cai J, et al. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2781-2788. doi: 10.1007/s10067-017-3947-4
  43. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Melone R, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1649-1654. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.067
  44. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Kitas GD. Multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance in autoimmune myocarditis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):305-312. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.005
  45. Kadhodayan A, Chareonthaitawee P, Raman SV, Cooper LT. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):603-617. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.010
  46. Talwar KK, Chopra P, Narula J, Shrivastava S, Singh SK, Sharma S, et al. Myocardial involvement and its response to immunosuppressive therapy in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease) — A study by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol*. 1988;21(3):323-334. doi: 10.1016/0167-5273(88)90109-x
  47. Bechman K, Gopalan D, Nihoyannopoulos P, Mason JC. A cohort study reveals myocarditis to be a rare and life-threatening presentation of large vessel vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):241-246. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.023
  48. Kumar S, Subramanyan R, Mandalam KR, Rao VR, Gupta AK, Joseph S, et al. Aneurysmal form of aortoarteritis (Takayasu's disease): Analysis of thirty cases. *Clin Radiol*. 1990;42(5):342-347. doi: 10.1016/s0009-9260(05)82150-6
  49. Garg J, Krishnamoorthy P. Clinical outcomes in patients with Takayasu's arteritis: Retrospective analysis from National Inpatient Sample Database. *Circulation*. 2018;130:A17857.
  50. Zheng D, Fan D, Liu L. Takayasu arteritis in China: A report of 530 cases. *Heart Vessels*. 1992;7(Suppl):32-36. doi: 10.1007/BF01744541
  51. Cong XL, Dai SM, Feng X, Wang ZW, Lu QS, Yuan LX, et al. Takayasu's arteritis: Clinical features and outcomes of 125 patients in China. *Clin Rheumatol*. 2010;29(9):973-981. doi: 10.1007/s10067-010-1496-1
  52. Huo J, Wang B, Yu L, Gao D, Cheng R, Wang J, Zhou X, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with Takayasu arteritis coexisting with myocardial ischemia and neurological symptoms: A multicenter, long-term, follow-up study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:948124. doi: 10.3389/fcvm.2022.948124

Койлубаева Г.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Болотбекова А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>

Бейшенкулов М.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-8145>

Егорова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Тарасова Г.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

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

Суйунбай кызы Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3871-2324>

Туратбекова А.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1189-3698>

Окунова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2431-2039>

Чукубаев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5842-5066>

Турдукулов З.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-264X>

Усупбаева Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0467-1664>

# Предикторы отсутствия ремиссии и низкой активности заболевания у больных псориатическим артритом через год после начала лечения в реальной клинической практике

Е.Ю. Логинова<sup>1</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, Е.Е. Губарь<sup>1</sup>, Ю.Л. Корсакова<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

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

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

**Контакты:** Логинова Елена Юрьевна, [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)  
**Contacts:** Elena Loginova, [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

**Поступила** 01.06.2023  
**Принята** 18.09.21023

Ремиссия или низкая активность заболевания (НАЗ) являются целью терапии больных псориатическим артритом (ПсА). Прогностические факторы, влияющие на достижение ремиссии и НАЗ у пациентов с ПсА, в настоящее время изучены недостаточно.

**Цель исследования** — определить предикторы отсутствия ремиссии или низкой активности заболевания у больных псориатическим артритом через 1 год после начала терапии в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Включено 292 больных ПсА (122 мужчины и 170 женщин), соответствующих критериям CASPAR. Возраст больных составил в среднем  $46,1 \pm 12,5$  года, длительность ПсА —  $10,4 \pm 7,1$  года, псориаза —  $19,32 \pm 12,08$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $27,7 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup>, медиана (Me) DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) — 23,8 [14,7; 37,4]. 184 пациента получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), преимущественно метотрексат (MT); 110 пациентов — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в виде монотерапии, а также в комбинации с MT или другими сБПВП. Исходно и через 1 год после начала терапии определялись показатели активности ПсА: число болезненных суставов (ЧБС) из 68; число припухших суставов (ЧПС) из 66; боль; оценка активности заболевания пациентом и врачом; наличие дактилитов, энтезитов; уровень С-реактивного белка (СРБ); оценка по HAQ (Health Assessment Questionnaire); площадь псориатического поражения кожи (BSA, body surface area); ИМТ; DAPSA. DAPSA > 28 соответствовал высокой активности заболевания (ВАЗ), DAPSA = 15–28 — умеренной активности (УАЗ), DAPSA = 5–14 — НАЗ, DAPSA ≤ 4 — ремиссии. Через 1 год после начала терапии определяли количество пациентов, не достигших ремиссии и НАЗ. Для каждой переменной с помощью однофакторной модели логистической регрессии определялось отношение шансов (ОШ), характеризующее выраженность ассоциации с отсутствием ремиссии и НАЗ.

**Результаты.** После 1 года терапии 116 (40%) из 292 пациентов имели ВАЗ или УАЗ по DAPSA. Ремиссии и НАЗ достигли 176 (60%) пациентов, 110 (62,5%) из них получали ГИБП. Вероятность отсутствия ремиссии и НАЗ через 1 год была статистически значимо выше у больных ПсА с исходными значениями ЧБС > 5, ЧПС > 3, СРБ > 10 мг/л, HAQ > 0,5, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, с наличием энтезитов, дактилитов и получавших монотерапию сБПВП (ОШ = 9,684; 95% ДИ: 4,6–20,4).

**Заключение.** В реальной клинической практике 40% больных ПсА не достигают целей терапии. Высокая вероятность отсутствия ремиссии и НАЗ через год после начала лечения ПсА ассоциировалась с полиартритом, наличием дактилитов и энтезитов, высокой активностью, функциональными нарушениями, ожирением и проведением монотерапии сБПВП.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, ремиссия, низкая активность заболевания, прогностические факторы

**Для цитирования:** Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Предикторы отсутствия ремиссии и низкой активности заболевания у больных псориатическим артритом через год после начала лечения в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):584–589.

## PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH NON-REMISSION AND LOW DISEASE ACTIVITY STATUS AFTER ONE YEAR OF PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS TREATMENT IN REAL PRACTICE

Elena Yu. Loginova<sup>1</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Elena E. Gubar<sup>1</sup>, Yulia L. Korsakova<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**Background.** Remission/low disease activity (LDA) are acceptable goal of psoriatic arthritis (PsA) treatment. Prognostic factors for non-remission/LDA hasn't been fully studied yet and data is limited.

**The aim** — to determine the prognostic factors associated with non-remission/LDA status within 1 year of treatment in PsA pts in real practice.

**Methods.** 292 pts (M/F=122/170) with active PsA fulfilling the CASPAR criteria were included. Mean age  $46.1 \pm 12.5$  years (yrs), PsA duration  $10.4 \pm 7.1$  months (mos), psoriasis (Ps) duration  $19.32 \pm 12.08$  mos, body mass index (BMI)  $27.7 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>, median (Me) of DAPSA — 23.8 [14.7; 37.4]. 182 pts was given therapy with synthetic (s) DMARDs predominantly methotrexate (MTX), 110 pts — bDMARDs as monotherapy or with combination with MTX or other sDMARDs. At baseline (BL) and at 1 year of therapy PsA activity by tender/swelling joint count (TJC)/68, (SJC)/66, pain (VAS), Patient global assessment disease activity (PtGA, VAS), CRP (mg/l), dactylitis, enthesitis by LEI and plantar fascia, BSA (%), HAQ, DAPSA were evaluated. DAPSA > 28 indicate high disease activity (HDA), DAPSA = 15–28 — moderate activity (MoDA), DAPSA = 5–14 — LDA, DAPSA ≤ 4 — remission. By 1 year of therapy the proportion of pts who had not reached remission or LDA were calculated. The one-factor model of logistic regression was used to identify a group of features that are associated with remission or LDA

nonachievement.  $M \pm SD$ , Me [Q25; Q75], Min–Max, %, t-test, Pearson  $\chi^2$ , Mann – Whitney tests, ORs with 95% CI were performed. All  $p < 0.05$ , were considered to indicate statistical significance.

**Results.** At 1 year of therapy 116 pts of 292 (40%) have HDA/MoDA by DAPSA. Remission/LDA was reached in 176 (60%) pts, 110 of them (62.5%) were treated with bDMARDs. Comparative analysis in both groups and one-factor model of logistic regression showed the following features at BL were associated with non-remission/LDA status:  $TJC > 5$  ( $p < 0.001$ ),  $SJC > 3$  ( $p < 0.001$ ),  $CRP > 10$  mg/l ( $p < 0.001$ ),  $HAQ > 0.5$  ( $p < 0.001$ ), presence of enthesitis ( $p < 0.001$ ), dactylitis ( $p < 0.001$ ),  $BMI > 30$  ( $p < 0.002$ ) and had to be treated with sDMARDs. PsA pts with combination of these clinical features at first visit have a higher risk of not achieving remission/LDA status in comparison to PsA pts without them, OR with 95% CI.

**Conclusion.** In real practice remission/LDA cannot achieve 40% PsA pts despite going through therapy. It is a combination of clinical features at BL –  $TJC > 3$ ,  $SJC > 5$ ,  $CRP > 10$  mg/l,  $HAQ > 0.5$ , presence of enthesitis, dactylitis,  $BMI > 30$  kg/m<sup>2</sup> and sDMARDs monotherapy – that constitutes a prognostic factor with negative impact on achievement remission/LDA after 1 year of treatment.

**Key words:** psoriatic arthritis, remission, low disease activity, prognostic factors

**For citation:** Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Glukhova SI, Nasonov EL. Prognostic factors associated with non-remission and low disease activity status after one year of psoriatic arthritis patients treatment in real practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia* = *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):584–589 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-584-589

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое встречается у трети больных псориазом, характеризуется многообразными скелетно-мышечными проявлениями (артрит, спондилит, дактилит, энтезит), формированием эрозий, псориатическим поражением кожи и ногтей, которые оказывают негативное влияние на функциональные способности и качество жизни пациентов [1]. Экспертами Группы исследования и оценки псориаза и псориатического артрита (GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) в 2021 г. для наилучшего контроля заболевания в качестве основной цели терапии ПсА предложено достижение ремиссии или максимально возможной низкой активности заболевания (НАЗ) во всех клинических доменах [2]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении ПсА, внедрение широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), у части пациентов сохраняется высокая активность заболевания и тяжелое течение, что требует смены терапии [3, 4]. По данным недавнего метаанализа различных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и наблюдательных когорт (12 469 пациентов), минимальная активность болезни (МАБ) достигается в среднем у 17–35% больных [5].

В связи с этим среди нерешенных вопросов ПсА, наряду с улучшением ранней диагностики, отмечена необходимость создания прогностических систем, принципов стратификации пациентов на основании индивидуальных характеристик до начала терапии [6]. В настоящее время прогностические факторы, влияющие на вероятность достижения ремиссии и НАЗ у пациентов с ПсА, изучены недостаточно. Поиск таких факторов позволит оптимизировать ведение больных ПсА в реальной клинической практике.

**Цель исследования** — определить предикторы отсутствия ремиссии и низкой активности заболевания у больных псориатическим артритом через 1 год после начала терапии в реальной клинической практике.

## Материал и методы

В исследование включено 292 больных ПсА (122 мужчины и 170 женщин), соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. и наблюдающихся в Общероссийском регистре

пациентов с ПсА. Возраст больных составлял в среднем  $46,1 \pm 12,5$  года, длительность ПсА —  $10,4 \pm 7,1$  года, Пс —  $19,32 \pm 12,08$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $27,7 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup>, медиана (Me) DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) — 23,8 [14,7; 37,4]. 184 пациента получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), преимущественно метотрексат (МТ), 110 — ГИБП в виде монотерапии, а также в комбинации с МТ или другими сБПВП. Исходно и через 1 год после начала терапии проводилось стандартное клиническое обследование для оценки активности ПсА и эффективности лечения [7]. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах, общую оценку активности заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм). Оценивалось состояние энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) по результатам исследования латерального надмыщелка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости, места прикрепления ахиллова сухожилия. В дополнение к LEI исследовалось место прикрепления подошвенной фасции (ПФ) к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных областей определяли наличие или отсутствие болезненности по следующей градации: «да» — 1; «нет» — 0. Максимальный счет энтезисов — 8. Оценивали число пальцев с дактилитом; максимальный счет — 20. Определяли функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и скорость оседания эритроцитов по Вестергрену (СОЭ, мм/ч). Анализировали наличие эрозий при рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп.

ИМТ определяли по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Нормальным считали  $\text{ИМТ} < 25$  кг/м<sup>2</sup>, повышенным — 25–30 кг/м<sup>2</sup>, ожирение выявлялось при  $\text{ИМТ} > 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (body surface area; от 0 до 100%). При  $\text{BSA} > 3\%$  определяли индекс активности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Activity and Severity Index; от 0 до 72 баллов). Считали, что  $\text{PASI} < 5$  или  $\text{BSA} < 5$  соответствует низкой;  $5 \leq \text{PASI} \leq 10$  или  $5 \leq \text{BSA} \leq 10$  — умеренной;  $\text{PASI} > 10$  или  $\text{BSA} > 10$  — высокой активности Пс.

Активность ПсА определяли по индексу DAPSA.  $\text{DAPSA} = \text{ЧБС} + \text{ЧПС} + \text{боль} + \text{ОЗП} + \text{СРБ (мг/дл)}$ .  $\text{DAPSA} > 28$  соответствовал высокой,  $\text{DAPSA} = 15–28$  — умеренной,  $\text{DAPSA} = 5–14$  — низкой активности,  $\text{DAPSA} = 0–4$  — ремиссии.



Через 1 год после начала терапии пациенты были разделены на 2 группы. В первую вошли 176 больных, достигших ремиссии или НАЗ по DAPSA, во вторую – 116 больных, не достигших ремиссии или НАЗ по DAPSA.

Анализировали влияние на достижение ремиссии и НАЗ следующих исходных показателей: пол, возраст, длительность Пс, длительность ПсА, ИМТ, ЧБС68, ЧПС66, ОЗП, боль, ОЗВ, СРБ, наличие энтезитов, дактилитов, эрозий на рентгенограммах кистей и стоп, НАQ, BSA/PASI, характер терапии – сБПВП, ГИБП.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (М) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили. Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (при значениях частот менее 10). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни; анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) для каждой переменной, определяющее выраженность ассоциации с отсутствием ремиссии и НАЗ, с использованием однофакторной модели логистической регрессии.

## Результаты

Исходно у всех пациентов отмечался полиартрит умеренной или высокой активности, медиана ЧБС68 составила 7 [4; 14]; ЧПС66 – 5 [2; 10]; DAPSA – 23,8 [14,7; 37,4];

СРБ – 7,7 [2,4; 18,3] мг/л; СОЭ – 20 [9; 35] мм/ч; числа воспаленных энтезисов по LEI – 0 [0; 1]; числа пальцев с дактилитом – 2 [1; 3]. Отмечалось ограниченное псориатическое поражение кожи: медиана BSA – 2,3 [0; 7,8]%. ИМТ составил 27,3 [23,6; 30,8] кг/м<sup>2</sup>. Эрозивный артрит кистей и/или стоп отмечался у 97 (33%) больных. Пациенты обследуемой группы характеризовались умеренно выраженными функциональными нарушениями (медиана НАQ – 0,88 [0,5; 1,25], среднее значение НАQ – 0,95±0,57).

Через 1 год после начала терапии 176 из 292 пациентов (60,3%) достигли ремиссии или НАЗ по DAPSA, 110 (62,5%) из них получали ГИБП. Не достигли цели терапии 116 (39,7%) больных, сохранив высокую (ВАЗ) или умеренную (УАЗ) активность заболевания по DAPSA.

Сравнение исходных показателей пациентов с ПсА, достигших и не достигших ремиссии и НАЗ по DAPSA через 1 год, показало статистически значимые различия по ЧБС, ЧПС, НАQ, наличию энтезитов и дактилитов, уровню СРБ (для всех  $p < 0,001$ ), ИМТ ( $p < 0,002$ ) и монотерапии сБПВП ( $p < 0,034$ ). Различия по тяжести Пс имели пограничные значения ( $p = 0,055$ ). Длительность ПсА более 3 лет и Пс более 5 лет, а также наличие эрозий и псориатоза ногтей не оказали статистически значимого влияния на достижение ремиссии и НАЗ через 1 год. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1.

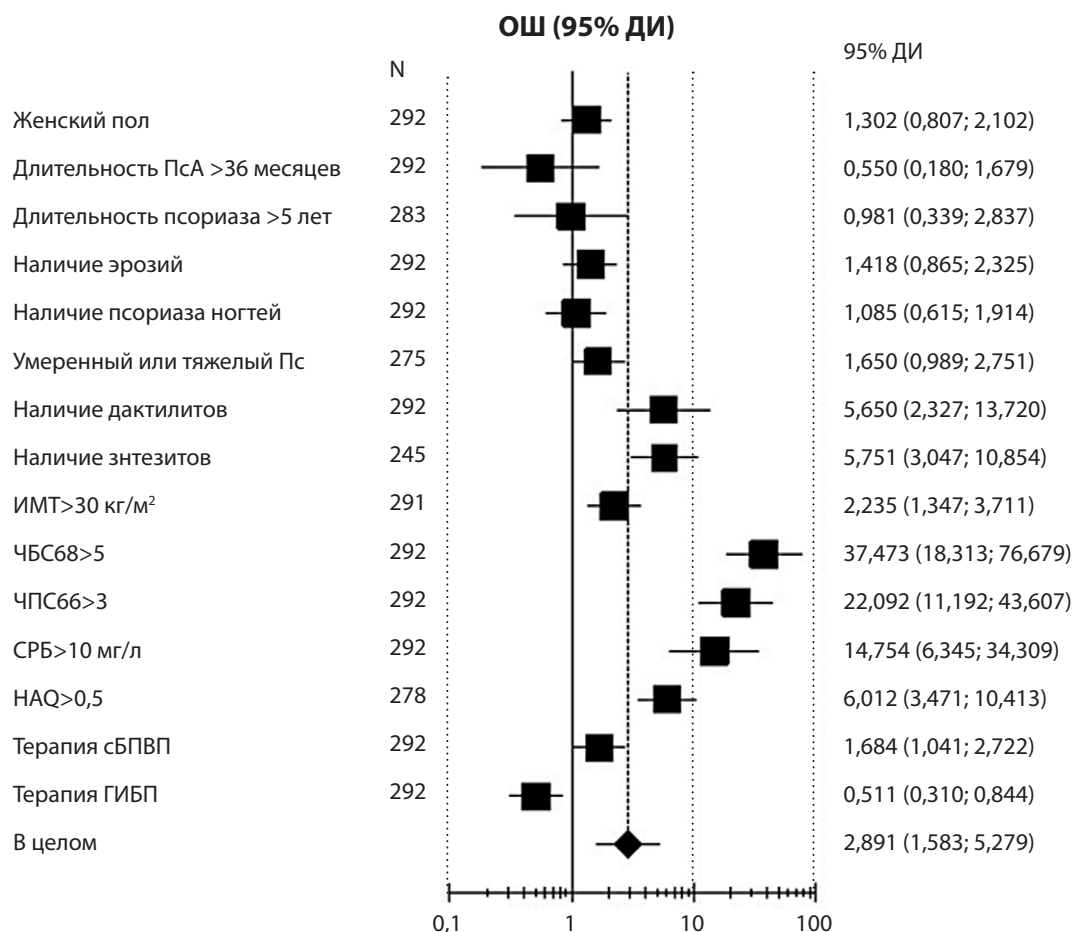
Результаты математического моделирования показали, что вероятность отсутствия ремиссии и НАЗ через 1 год была статистически значимо выше у больных ПсА с исходными значениями ЧБС>5, ЧПС>3, СРБ>10 мг/л, НАQ>0,5, ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>, с наличием энтезитов, дактилитов и получавших монотерапию сБПВП (ОШ=9,684; 95% ДИ: 4,6–20,4). Факторы риска, ассоциированные с отсутствием ремиссии и НАЗ, представлены на рисунке 1.

**Таблица 1.** Сравнительный анализ исходных клинических показателей у больных псориатическим артритом, достигших и не достигших ремиссии и низкой активности заболевания по DAPSA через 1 год после начала терапии (n)

| Параметры                             | Не достигли ремиссии или НАЗ (n=116) | Достигли ремиссии или НАЗ (n=176) | ОШ (95% ДИ)             | p     |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------|
| Женский пол                           | 72                                   | 98                                | 1,302 [0,807; 2,102]    | 0,279 |
| Длительность ПсА >36 месяцев          | 109                                  | 170                               | 0,550 [0,180; 1,679]    | 0,293 |
| Длительность Пс >5 лет                | 106 (из 112)                         | 162 (из 171)                      | 0,981 [0,339; 2,837]    | 0,972 |
| Наличие эрозий                        | 44                                   | 53                                | 1,418 [0,865; 2,325]    | 0,166 |
| Наличие Пс ногтей                     | 26                                   | 37                                | 1,085 [0,615; 1,914]    | 0,777 |
| Умеренный или тяжелый Пс BSA≥5/PASI≥5 | 43 (из 109)                          | 47 (из 166)                       | 1,650 [0,989; 2,751]    | 0,055 |
| Наличие дактилитов                    | 22                                   | 7                                 | 5,650 [2,327; 13,720]   | 0,001 |
| Наличие энтезитов                     | 43 (из 97)                           | 18 (из 148)                       | 5,751 [3,047; 10,854]   | 0,001 |
| ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup>              | 48                                   | 42 (из 175)                       | 2,235 [1,347; 3,711]    | 0,002 |
| ЧБС68>5                               | 85                                   | 12                                | 37,473 [18,313; 76,679] | 0,001 |
| ЧПС66>3                               | 74                                   | 13                                | 22,092 [11,192; 43,607] | 0,001 |
| СРБ>10 мг/л                           | 44                                   | 7                                 | 14,754 [6,345; 34,309]  | 0,001 |
| НАQ>0,5                               | 90 (из 114)                          | 63 (из 164)                       | 6,012 [3,471; 10,413]   | 0,001 |
| Терапия сБПВП                         | 74                                   | 90                                | 1,684 [1,041; 2,722]    | 0,034 |
| Терапия ГИБП                          | 33                                   | 77                                | 0,511 [0,310; 0,844]    | 0,009 |

**Примечание:** НАЗ – низкая активность заболевания; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ПсА – псориатический артрит; Пс – псориаз; BSA – площадь псориатического поражения кожи (body surface area); PASI – Psoriasis Activity and Severity Index; ИМТ – индекс массы тела; ЧБС68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС66 – число припухших суставов из 66; СРБ – С-реактивный белок; НАQ – Health Assessment Questionnaire; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты





**Рис. 1.** Факторы, ассоциированные с отсутствием ремиссии и низкой активности заболевания: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ПсА – псориатический артрит; Пс – псориаз; ИМТ – индекс массы тела; ЧБС68 – число болезненных суставов из 68; ЧПС66 – число припухших суставов из 66; СРБ – С-реактивный белок; НАQ – Health Assessment Questionnaire; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

## Обсуждение

Появление современных препаратов существенно улучшило результаты лечения больных ПсА, но у многих из них по-прежнему наблюдается субоптимальный или неустойчивый ответ, что приводит к прогрессированию заболевания с развитием структурных изменений и функциональных нарушений. В связи с этим сохраняется потребность в более совершенных терапевтических подходах и внедрении методов прецизионной медицины для улучшения результатов лечения больных ПсА [8].

В последнее время особое внимание уделяется пациентам с недостаточным ответом на лечение как сБПВП, так и ГИБП. Во многих исследованиях реальной клинической практики отмечается, что, несмотря на активное лечение, целей терапии ПсА – ремиссии или НАЗ – в целом ряде случаев достичь не удастся [9–11]. Систематический обзор литературы с метаанализом, посвященный ремиссии и НАЗ при ПсА, показал серьезные различия в частоте этих исходов: 13,1–42,1% – для ремиссии, 36,3–60,4% – для НАЗ [12]. По данным Норвежской когорты больных ПсА [13], по мере внедрения в практику ГИБП количество пациентов с ПсА, достигающих ремиссии, увеличилось с 13% в 2008 г. до 23% в 2017 г. Широкое применение ГИБП, по данным регистров, значительно улучшило исходы заболевания, позволив

поддерживать лекарственную ремиссию в течение года у 32,8–60,3% больных ПсА [9, 10].

Обзор различных РКИ показывает, что по меньшей мере у 40% пациентов с ПсА ответ отсутствует или проявляется лишь частично. Эти работы не смогли последовательно продемонстрировать 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) (ACR20) более чем у 60% больных ПсА [14].

Таким образом, от 40 до 70% пациентов с ПсА в реальной клинической практике не достигают целей терапии в течение года, что совпадает с результатами нашего исследования, где у 40% больных ПсА через 1 год после начала лечения сохранялась высокая или умеренная активность заболевания, т. е. не была достигнута ремиссия или НАЗ по DAPSA. Большинство пациентов (62,5%), достигших целей терапии, получали ГИБП.

У 18% больных ПсА Канадской когорты ( $n=985$ ) в течение года хотя бы один раз наступала ремиссия, которую определяли как отсутствие признаков воспаления в суставах, позвоночнике и энтезисах, а стойкая ремиссия наблюдалась в 9% случаев. Проведенный многомерный регрессионный анализ показал, что более высокий ИМТ был связан с более низкой вероятностью ремиссии

(относительный риск (ОР) – 0,96;  $p=0,012$ ), в то время как использование ГИБП увеличивало не только вероятность достижения ремиссии (ОР=1,48;  $p=0,034$ ), но и вероятность устойчивой ремиссии, сохранявшейся в течение как минимум 12 месяцев [15].

Эти данные согласуются с результатами проведенного нами регрессионного анализа, которые показали, что вероятность не достичь ремиссии и НАЗ через 1 год была статистически значимо выше у больных ПсА с исходным значением ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$  (ОШ=2,235; 95% ДИ: 1,347–3,711;  $p=0,002$ ) и получавших только монотерапию сБПВП без ГИБП (ОШ=1,684; 95% ДИ: 1,041–2,722;  $p=0,034$ ).

В Швейцарской когорте больных ПсА влияние повышенного ИМТ на достижение минимальной активности болезни (МАБ; 5 критериев из 7: ЧБС  $\leq 1$ ; ЧПС  $\leq 1$ ; PASI  $\leq 1$  или BSA  $\leq 3\%$ ; боль  $\leq 15 \text{ мм}$ ; ОЗП  $\leq 20 \text{ мм}$ ; НАQ  $\leq 0,5$ ; число воспаленных энтезисов  $\leq 1$ ) и ремиссии в течение  $\leq 12$  месяцев лечения было оценено с использованием логистической регрессии у пациентов с избыточной массой тела и пациентов с ожирением по сравнению с группой с нормальным весом [16]. В исследование были включены 306 (39,5%) пациентов с нормальным весом, 285 (36,8%) – с избыточным весом и 183 (23,6%) – с ожирением. По сравнению с группой с нормальным весом пациенты с ожирением имели более низкие шансы на достижение МАБ в течение  $\leq 12$  месяцев (скорректированное (ск) ОШ=0,45; 95% ДИ: 0,24–0,82). Это соответствовало наблюдаемому снижению шансов достижения ремиссии по DAPSA (ОШск=0,42; 95% ДИ: 0,21–0,85) и ремиссии по клинической DAPSA (ОШск=0,51; 95% ДИ: 0,27–0,96) у пациентов с ожирением по сравнению с нормальными показателями ИМТ. Таким образом, ожирение вдвое снижало вероятность достижения МАБ и ремиссии по DAPSA у пациентов с ПсА, получавших ГИБП или тсБПВП, по сравнению с пациентами с нормальным весом.

Ожирение является самостоятельным фактором риска развития системного воспаления и может быть фактором риска развития псориатической болезни. По данным систематического обзора литературы, пациенты, которым удалось похудеть любым методом, имели лучшие результаты с точки зрения активности и воспаления [17]. Процент потери веса умеренно коррелировал с изменениями показателей воспаления. Авторы сделали вывод, что потеря веса при ПсА может быть связана с менее выраженным воспалением, однако доказательства, подтверждающие это, ограничены.

Анализ данных Общероссийского регистра больных ПсА показал, что индекс DAPSA исходно, через 6 и 12 месяцев был статистически значимо выше в группе больных с ожирением (ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$ ), чем в других группах ( $p<0,031$ ), что подтверждает связь ожирения у больных ПсА с более высокой активностью ПсА и меньшей эффективностью проводимой терапии [18].

ПсА характеризуется гетерогенным клиническим фенотипом. Многодоменность ПсА также может препятствовать достижению общего хорошего контроля заболевания при наличии остаточной активности в одной из областей (например, кожа или энтезис) [19]. Так, при успешной терапии периферического артрита сБПВП могут сохраняться энтезисы, дактилиты или тяжелый псориаз, что косвенно влияет на общую оценку активности заболевания пациентом, а следовательно, на достижение ремиссии или НАЗ по DAPSA. Целью систематического обзора литературы

Л.С. Coates и соавт. [20] было выявить и обобщить результаты наблюдательных исследований, в которых сообщается о характере, распространенности и/или тяжести остаточных симптомов заболевания у взрослых с ПсА, которые достигли на фоне лечения ремиссии или НАЗ. Из 42 публикаций (27 оригинальных исследований), которые были включены в этот обзор, в 23 работах активность оценивалась по критериям МАБ, и в 14 – по DAPSA. Исследования показали, что до 8% пациентов в стадии ремиссии по DAPSA (или клиническому DAPSA) имели  $>1$  болезненного сустава, у 25–39% сохранялась активность псориаза по индексу тяжести PASI, который составлял  $>1$  балла, а до 10% пациентов сообщали о боли  $>15 \text{ мм}$  по ВАШ. Остаточные проявления заболевания обычно были менее частыми и/или тяжелыми у пациентов, достигших МАБ, чем у больных, имевших ремиссию или НАЗ по DAPSA, особенно в отношении состояния кожи. Полученные данные демонстрируют необходимость дальнейшей оптимизации лечения пациентов с ПсА. Недавно Е. Lubrano и соавт. [21] предложили алгоритм терапевтического воздействия на признаки остаточного воспаления в различных доменах у больных ПсА, достигших ремиссии или МАБ на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Так, в случае сохраняющейся активности псориаза предлагается использовать чередование с ингибиторами интерлейкина (иИЛ) 17А или иИЛ-23, артрита – с ингибиторами Янус-киназ (иJAK) или Апремиластом, спондилита – с иИЛ-17А или иJAK, при сохранении боли – с иJAK.

Роль клинической гетерогенности подтверждается и в нашем исследовании, где прогностически неблагоприятными факторами для достижения ремиссии и НАЗ оказались дактилиты, энтезисы и тяжелый псориаз. Высокой прогностической значимостью обладали также ЧПС, ЧБС и НАQ, оценивающий функциональные способности пациента.

По данным нашего исследования, высокую вероятность отсутствия ремиссии и НАЗ через 1 год имеют пациенты с ПсА, которые при первом обращении к врачу имели признаки ожирения (ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$ ), полиарткулярное поражение суставов, дактилиты и энтезисы, высокий уровень СРБ ( $>10 \text{ мг/л}$ ), функциональные нарушения (НАQ  $>0,5$ ) и получали монотерапию сБПВП. Напротив, пациенты, получавшие ГИБП в виде монотерапии или в комбинации с сБПВП, статистически значимо чаще достигали ремиссии или НАЗ.

## Заключение

Полученные нами данные впервые в Российской Федерации продемонстрировали, что в реальной клинической практике ремиссии и НАЗ через год после начала лечения достигают 60% пациентов с ПсА, преимущественно получавшие ГИБП. Однако примерно у 40% больных ПсА активность сохраняется, несмотря на проводимую терапию. Пациенты с ПсА, не достигшие ремиссии и НАЗ, исходно характеризовались преимущественно полиартритом, наличием энтезисов, дактилитов, серьезных функциональных нарушений, ожирением, высоким уровнем СРБ и получали монотерапию сБПВП. Сочетание этих клинических признаков при первом обращении к врачу является прогностическим фактором, негативно влияющим на достижение ремиссии и НАЗ после года лечения.

Выявление пациентов с факторами риска неблагоприятного прогноза дает возможность рекомендовать проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение веса, и оптимизировать терапию, усилив ее назначением ГИБП, что позволит улучшить исходы заболевания.

Исследование выполнено в рамках выполнения научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических,

клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

#### 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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонора за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;378(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0
- Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: Patient perspectives from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):91-102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z
- de Vlam K, Steinfeld S, Toukap AN, van den Bosch F, Joos R, Geysens P, et al.; BEPAS Study Investigators. The burden of psoriatic arthritis in the biologics era: Data from the Belgian Epidemiological Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5677-5685. doi: 10.1093/rheumatology/keab233
- Zardin-Moraes M, da Silva ALFA, Saldanha C, Kohem CL, Coates LC, Henrique LR, et al. Prevalence of psoriatic arthritis patients achieving minimal disease activity in real-world studies and randomized clinical trials: Systematic review with metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020;47(6):839-846. doi: 10.3899/jrheum.190677
- Ng BCK, Jadon DR. Unmet needs in psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101693. doi: 10.1016/j.berh.2021.101693
- Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing disease activity in psoriatic arthritis: A literature review. *Rheumatol Ther*. 2019;6:23-32. doi: 10.1007/s40744-018-0132-4
- Hutton J, Mease P, Jadon D. Horizon scan: State-of-the-art therapeutics for psoriatic arthritis. *Best Practice Res Clin Rheumatol*. 2022;36:101809. doi: 10.1016/j.berh.2022.101809
- Lubrano E, Perrotta FM, Sciffignano S, Coates LC, Helliwell P. Sustained very low disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Ther*. 2019;6:521-528. doi: 10.1007/s40744-019-00171-w
- Murray K, Turk M, Alammari Y, Young F, Gallagher P, Saber T, et al. Long-term remission and biologic persistence rates: 12-year real-world data. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):25. doi: 10.1186/s13075-020-02380-z
- Alten R, Conaghan PG, Strand V, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in psoriatic arthritis patients receiving immunomodulatory therapy: Results from a large multinational real-world study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1615-1626. doi: 10.1007/s10067-019-04446-z
- Hagège B, Tan E, Gayraud M, Fautrel B, Gossec L, Mitrovic S. Remission and low disease activity in psoriatic arthritis publications: A systematic literature review with meta-analysis. *Meta-Analysis Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1818-1825. doi: 10.1093/rheumatology/keaa030
- Haugeberg G, Michelsen B, Tengesda S, Hansen IJW, Diamantopoulos A, Kavanaugh A. Ten years of follow-up data in psoriatic arthritis: Results based on standardized monitoring of patients in an ordinary outpatient clinic in southern Norway. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:160. doi: 10.1186/s13075-018-1659-z
- Sundanum S, Orr C, Veale D. Targeted therapies in psoriatic arthritis – An update. *Int J Mol Sci*. 2023;24:6384. doi: 10.3390/ijms24076384
- Alharbi S, Ye JY, Lee K-A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Remission in psoriatic arthritis: Definition and predictors. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1494-1499. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.012
- Vallejo-Yagüe E, Burkard T, Micheroli R, Burden AM. Minimal disease activity and remission in patients with psoriatic arthritis with elevated body mass index: An observational cohort study in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *BMJ Open*. 2022;12:e061474. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061474
- Almodóvar R, Zarco P, Otón T, Carmona L. Effect of weight loss on activity in psoriatic arthritis: A systematic review. *Review Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(4):207-210. doi: 10.1016/j.reuma.2017.01.010
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазом: данные Общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):573-580. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EI, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: Data from the Russian register. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):573-580 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200789
- Lubrano E, Sciffignano S, Perrotta FM. Residual disease activity and associated factors in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47:1490-1495. doi: 10.3899/jrheum.190679
- Coates LC, Wit M, Buchanan-Hughes A, Smulders M, Sheahan A, Ogdie AR. Residual disease associated with suboptimal treatment response in patients with psoriatic arthritis: A systematic review of real-world evidence. *Rheumatol Ther*. 2022;9:803-821. doi: 10.1007/s40744-022-00443-y
- Lubrano E, Sciffignano S, Perrotta FM. Sequencing of biologic and target synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs in psoriatic arthritis: Are we ready to redefine the treatment strategy? *A Perspective Rheumatol Ther*. 2023;10:301-306. doi: 10.1007/s40744-022-00514-0

Логинова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

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

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

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

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

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



# Течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 17

А.А. Годзенко<sup>1,2</sup>, Е.М. Агафонова<sup>2</sup>, А.Е. Димитрева<sup>2</sup>, И.Ю. Разумова<sup>3</sup>, М.М. Урумова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11

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

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>3</sup>M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases 119021, Russian Federation, Moscow, Rossolimo str., 11

**Контакты:** Годзенко Алла Александровна, [alla1106@mail.ru](mailto:alla1106@mail.ru)  
**Contacts:** Alla Godzenko, [alla1106@mail.ru](mailto:alla1106@mail.ru)

**Поступила** 07.07.2023  
**Принята** 18.09.2023

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) могут по-разному влиять на различные клинические проявления анкилозирующего спондилита (АС). Данные о воздействии на увеит при АС ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ17) продолжают накапливаться.

**Цель исследования** — оценить влияние терапии ингибиторов интерлейкина 17 на течение увеита при анкилозирующем спондилите.

**Материал и методы.** В исследование включено 73 пациента с достоверным АС, соответствующим Нью-Йоркским диагностическим критериям, которые получали иИЛ17 (57 пациентов — секукинумаб (СЕК), 22 пациента — нетакимаб (НТК)) в течение не менее 1 года. Средний возраст больных на момент включения в исследование —  $41,93 \pm 8,95$  года, средняя продолжительность АС —  $10,75 \pm 6,22$  года.

Среди пациентов было 40 (56,7%) мужчин и 33 (43,3%) женщины. HLA-B27 выявлен у 62 (85%) из 73 человек, коксит — у 58 (79%), энтезит — у 63 (86,3%), периферический артрит — у 57 (78%), псориаз — у 7 (9,5%), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) — у 3 (4,1 %); у 6 (8,2%) человек заболевание началось в возрасте до 16 лет. У 19 (26%) больных был по крайней мере 1 эпизод увеита в течение заболевания.

Для оценки влияния иИЛ17 на течение увеита сопоставлялось число обострений на 100 пациенто-лет до начала терапии ГИБП и в период лечения иИЛ17.

**Результат.** Частота обострений увеита до начала применения ГИБП для всех пациентов составила 8,3 на 100 пациенто-лет (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,065–0,107), на фоне терапии иИЛ17 — 9,2 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,06–0,15;  $p=0,72$ ).

У пациентов, получавших СЕК, частота обострений увеита до начала использования ГИБП составила 10,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,079–0,13), на фоне лечения СЕК — 9,4 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,05–0,15;  $p=0,74$ ).

У больных, получавших НТК, частота эпизодов увеита до начала терапии ГИБП составила 4,8 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,028–0,08) в период использования НТК — 7,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,019–0,22;  $p=0,3$ ).

У пациентов с увеитом в анамнезе частота обострений до применения ГИБП составила 22,5 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,28), во время терапии иИЛ17 — 29,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,43;  $p=0,29$ ).

Обострения увеита наблюдались у 4 (7%) из 57 больных на фоне терапии СЕК и у 1 (4%) из 25 в период лечения НТК.

Зафиксирован 1 случай впервые возникшего увеита (*de novo*) в период использования СЕК.

**Вывод.** Статистически значимых различий в частоте обострений увеита на фоне терапии иИЛ17 в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией не выявлено. В исследуемой группе пациентов терапия иИЛ17 не продемонстрировала существенного влияния на течение увеита при АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, увеит, ингибиторы интерлейкина 17

**Для цитирования:** Годзенко АА, Агафонова ЕМ, Димитрева АЕ, Разумова ИЮ, Урумова ММ. Течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):590–595.

## COURSE OF UVEITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING THE INTERLEUKIN 17 INHIBITORS THERAPY

Alla A. Godzenko<sup>1,2</sup>, Ekaterina M. Agafonova<sup>2</sup>, Anastasia E. Dimitreva<sup>2</sup>, Irina Yu. Razumova<sup>3</sup>, Margarita M. Urumova<sup>2</sup>

**Background.** Biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) can have different effects on various clinical manifestations of ankylosing spondylitis (AS). Data on the effects of interleukin 17 inhibitors (iIL17) on uveitis in AS continue to accumulate.

**Objective** — to evaluate the effect of iIL17 therapy on the course of uveitis in AS.

**Material and methods.** 73 patients (pts) with AS (New York criteria, 1984), who received iIL17 (57 — secukinumab (SEC), 22 — netakimab (NTK)) for at least 1 year were included in the study. The average age of pts at the time of inclusion in the study was  $41.93 \pm 8.95$  years, the average duration of AS was  $10.75 \pm 6.22$  years. There were 40 (56.7%) men and 33 (43.3%) women among the pts. HLA-B27 was detected in 62/73 (85%), coxitis in 58 (79%), enthesitis in 63 (86.3%), peripheral arthritis in 57 (78%), psoriasis in 7 (9.5%), inflammatory bowel disease (IBD) in 3 (4.1%); in 6 (8.2%) the disease started before the age of 16; 19 (26%) pts had at least 1 episode of uveitis during the course of the disease.

The rates of uveitis was estimated by comparing the number of incidences per 100 patient-years before the start of bDMARDs therapy and during iIL17 using.

**Result.** The incidence rate of uveitis before the start of bDMARDs therapy for all pts was 8.3 per 100 pt-years (95% CI: 0.065–0.107), during iIL17 therapy — 9.2 per 100 pt-years (95% CI: 0.06–0.15;  $p=0.72$ ).

The incidence rate of uveitis among pts used SEC was 10.1 per 100 patient-years (95% CI: 0.079–0.13) before the start of bDMARDs therapy, during SEC using — 9.4 per 100 pt-years (95% CI: 0.05–0.15;  $p=0.74$ ).

The incidence rate of uveitis among pts used NTK was 4.8 per 100 pt-years (95% CI: 0.028–0.08) before the start of bDMARDs therapy, during the NTK using — 7.1 per 100 pt-years (95% CI: 0.019–0.22;  $p=0.3$ ).



For patients with a history of uveitis, the incidence rate of uveitis before the start of therapy with bDMARDs was 22.5 per 100 pt-years (95% CI: 0.18–0.28), during iIL17 therapy – 29.1 per 100 pt-years (95% CI: 0.18–0.43;  $p=0.29$ ).

Occurrences of uveitis were observed in 4 of 57 pts (7%) during the using of SEC, and in 1 of 25 pts (4%) – during the NTK therapy.

1 case of new-onset uveitis was recorded during the using of SEC.

**Conclusion.** There were no significant differences in the incidence rates of uveitis during iIL17 using compared with non-biological therapy. iIL17 have not demonstrated a significant effect on the course of uveitis in AS in the study group.

**Key words:** ankylosing spondylitis, uveitis, interleukin 17 inhibitors

**For citation:** Godzenko AA, Agafonova EM, Dimitreva AE, Razumova IYu, Urumova MM. Course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis during the interleukin 17 inhibitors therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):590–595 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-590-595

Хорошо известно, что генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) могут по-разному влиять на различные клинические проявления анкилозирующего спондилита (АС). При эффективном воздействии на воспаление позвоночника и суставов эффект в отношении внескелетных проявлений (ВП) может быть не столь отчетливым, а в ряде случаев ГИБП парадоксальным образом ухудшают течение ВП.

Например, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ), эффективно подавляющие активность спондилита и артрита, уступают по эффективности воздействия на псориаз ингибиторам интерлейкина 17 (иИЛ-17) [1]. С другой стороны, в отношении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) приоритет имеют моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , в то время как растворимые ФНО-рецепторы (этанерцепт) и иИЛ-17 неэффективны и даже могут вызывать обострение ВЗК [2, 3].

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения иФНО- $\alpha$  у пациентов с АС и рецидивирующим увеитом. Данные исследований и клинической практики показали, что эти препараты успешно контролируют течение увеита при АС, причем протективный эффект в отношении рецидивов увеита более выражен у моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ , чем у этанерцепта [4–7]. Более того, иФНО- $\alpha$  оказались эффективными и при других формах неинфекционного увеита [8].

Данные о воздействии иИЛ-17 на увеит при АС продолжают накапливаться [9, 10].

Эта группа препаратов сегодня в фокусе особого интереса применительно к АС и другим спондилоартритам (СПА) в связи с высокой эффективностью в отношении спондилита и внеосевого проявлений – артрита, энтезита, дактилита [11–16].

Первые публикации, посвященные воздействию секукинаумаба (СЕК) на неинфекционный увеит, демонстрировали положительный эффект, преимущественно на фоне внутривенного применения препарата, в виде уменьшения воспалительных клеток в передней камере глаза, улучшения зрительных функций, уменьшения помутнения стекловидного тела [17–19].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) СЕК при АС, в которых обострения увеита регистрировались как нежелательные явления (НЯ), показали низкую частоту увеита на фоне лечения СЕК – 1,4–2 на 100 пациенто-лет [20, 21].

В то же время ретроспективное исследование шведских авторов, в котором сравнивался риск развития переднего увеита (ПУ) у пациентов с СПА во время лечения СЕК и иФНО- $\alpha$ , продемонстрировало статистически значимое преимущество моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  над СЕК и этанерцептом (ЭТЦ): частота эпизодов увеита

на 100 пациенто-лет составила 6,8 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 5,2–8,7) для СЕК; 2,9 (95% ДИ: 2,1–3,7) – для инфликсимаба (ИНФ); 4,0 (95% ДИ: 3,3–4,9) – для адалимумаба (АДА); 7,5 (95% ДИ: 6,7–8,4) – для ЭТЦ [22].

Основываясь на этих данных, эксперты Международного общества по оценке спондилоартритов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ASAS-EULAR, Assessment of Spondyloarthritis International Society/European Alliance of Associations for Rheumatology) рекомендуют пациентам с АС и рецидивирующим увеитом отдавать предпочтение моноклональным антителам к ФНО- $\alpha$ , а не растворимым рецепторам и иИЛ-17. При этом в комментарии к рекомендации оговаривается, что это относится к пациентам с частыми или недавними рецидивами увеита [23].

В вышеуказанном исследовании U. Lindström и соавт. не сравнивалась частота обострений увеита во время лечения СЕК с периодом до применения ГИБП. По числу случаев впервые возникшего увеита (de novo) СЕК оказался сопоставим с цертолизумабом пэголом (ЦЗП), голimumабом (ГЛМ), ЭТЦ. В целом эпизоды увеита de novo авторами оценены как редкие на всех ГИБП. Следует отметить также, что в данное исследование включались пациенты не только с АС, но и с другими формами СПА. В то же время известно, что увеит при разных СПА может отличаться локализацией, течением и ответом на терапию.

Международная экспертная группа офтальмологов в рекомендациях по ведению неинфекционного увеита (FOCUS, Fundamentals Of Care for Uveitis) не считает целесообразным подкожное назначение СЕК пациентам с неинфекционным непередним увеитом [24]. Данная рекомендация основана на результатах клинических исследований подкожного применения СЕК у пациентов с увеитом при болезни Бехчета, которые не продемонстрировали эффективности препарата в виде урежения атак, уменьшения воспалительных клеток в стекловидном теле или повышения остроты зрения [25]. При этом разработчики рекомендаций указывают на эффективность внутривенного применения СЕК при неинфекционном непереднем увеите [18].

Что касается увеита при АС, который, как известно, характеризуется локализацией в передних отделах глаза, количество публикаций, посвященных течению этой формы увеита во время терапии СЕК и другими иИЛ-17, по-прежнему невелико. В связи с этим представляется актуальным оценить течение увеита у пациентов с АС российской популяции на фоне терапии иИЛ17.

**Цель исследования** – оценить влияние терапии ингибиторами интерлейкина 17 на течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 73 пациента с достоверным диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2017 по 2022 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании [26].

Все пациенты получали иИЛ-17 в течение не менее 1 года: 57 человек – СЕК; 22 человека – нетакимаб (НТК); 6 пациентов последовательно получали оба препарата. На момент включения в исследование средний возраст больных составил  $41,93 \pm 8,95$  года; средняя продолжительность АС –  $10,75 \pm 6,22$  года.

Среди пациентов было 40 (56,7%) мужчин и 33 (43,3%) женщины; у 6 (8%) дебют АС состоялся в возрасте до 16 лет. HLA-B27 выявлен у 62 из 73 (84,9%) больных, коксит – у 58 (79,4%), энтезит – у 63 (86,3%), периферический артрит – у 57 (78,1%), псориаз – у 7 (9,5%), ВЗК – у 3 (4,1%). У 19 (26,0%) пациентов отмечался по крайней мере 1 эпизод увеита до начала применения ГИБП. В этот период болезни 38 человек использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде монотерапии, 35 – НПВП в сочетании со стандартными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) (сульфасалазин или метотрексат).

30 пациентов до начала лечения иИЛ-17 получали иФНО-α: 6 пациентов – ИНФ; 12 пациентов – АДА; 8 пациентов – ГЛМ; 6 пациентов – ЦРП; 5 пациентов – ЭТЦ; 7 пациентов – 2 и более иФНО-α последовательно. Общая характеристика группы представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов, получавших терапию ингибиторами интерлейкина 17 ( $n=73$ )

| Показатели                                 | Значения          |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Возраст больных (лет), $M \pm \delta$      | $41,9 \pm 8,9$    |
| Длительность болезни (лет), $M \pm \delta$ | $10,8 \pm 6,2$    |
| Мужчины/женщины, $n$ (%)                   | 40/33 (56,7/43,3) |
| Дебют в возрасте до 16 лет, $n$ (%)        | 6 (8,2)           |
| Коксит, $n$ (%)                            | 58 (79,4)         |
| Энтезит, $n$ (%)                           | 63 (86,3)         |
| Периферический артрит, $n$ (%)             | 57 (78,1)         |
| Увеит, $n$ (%)                             | 19 (26,0)         |
| ВЗК, $n$ (%)                               | 3 (4,1)           |
| Псориаз, $n$ (%)                           | 7 (9,5)           |
| Терапия СЕК, $n$ (%)                       | 57 (78,1)         |
| Терапия НТК, $n$ (%)                       | 22 (30,1)         |
| Без предшествующей терапии ГИБП, $n$ (%)   | 43 (58,9)         |
| С предшествующей терапией иФНО-α, $n$ (%)  | 30 (41,1)         |
| Монотерапия НПВП до ГИБП, $n$ (%)          | 38 (52,1)         |
| Терапия НПВП+БПВП до ГИБП, $n$ (%)         | 35 (47,9)         |

**Примечание:** ВЗК – воспалительное заболевание кишечника; СЕК – секукинумаб; НТК – нетакимаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

Данные о количестве обострений увеита в разные периоды болезни получены путем опроса пациентов и анализа медицинской документации.

Для оценки влияния иИЛ-17 на частоту рецидивов увеита сопоставлялось число обострений на фоне применения иИЛ-17 и традиционной противовоспалительной терапии (до начала ГИБП) в пересчете на 100 пациенто-лет. Число обострений на 100 пациенто-лет вычислялось по формуле:  $n/m_{\text{(лет)}} \times 100$ , где  $m$  – общая продолжительность лечения у всех пациентов;  $n$  – общее количество обострений у всех пациентов в данный период лечения.

Статистическая обработка данных произведена с использованием компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Определялись нижняя и верхняя границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для пропорций и статистическая значимость различий. Различия считались статистически значимыми при значении критерия  $p < 0,05$ .

## Результаты

Суммарная продолжительность АС до начала терапии ГИБП для всех пациентов составила 703 года, в течение которых было зафиксировано 59 обострений увеита у всех пациентов. Частота обострений увеита в этот период составила 8,3 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,065–0,107). Для обоих иИЛ-17 суммарная продолжительность лечения составила 152 года, в течение которых зарегистрировано 14 эпизодов увеита у всех больных; частота обострений – 9,2 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,06–0,15) ( $p=0,72$ ).

Для пациентов, получавших СЕК, суммарная продолжительность лечения до начала использования ГИБП составила 441 год, во время которых отмечено 46 обострений увеита; частота – 10,4 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,079–0,13). В период лечения СЕК суммарной продолжительностью 127 лет зафиксировано 12 эпизодов увеита, частота – 9,4 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,05–0,15) ( $p=0,74$ ).

Среди больных, получавших НТК, суммарная продолжительность периода стандартной противовоспалительной терапии составила 268 лет, в течение которых было зарегистрировано 13 обострений увеита у всех пациентов; частота обострений в этот период – 4,8 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,028–0,08). В период лечения НТК суммарной продолжительностью 28 лет отмечено 2 эпизода увеита у всех больных; частота составила 7,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,019–0,22) ( $p=0,3$ ).

Для пациентов с увеитом в анамнезе общая продолжительность болезни до начала биологической терапии составила 262 года, общая продолжительность терапии иИЛ-17 – 48 лет. Частота увеита у этих пациентов до начала применения ГИБП составила 22,5 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,28), в период лечения иИЛ-17 – 29,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,43) ( $p=0,29$ ).

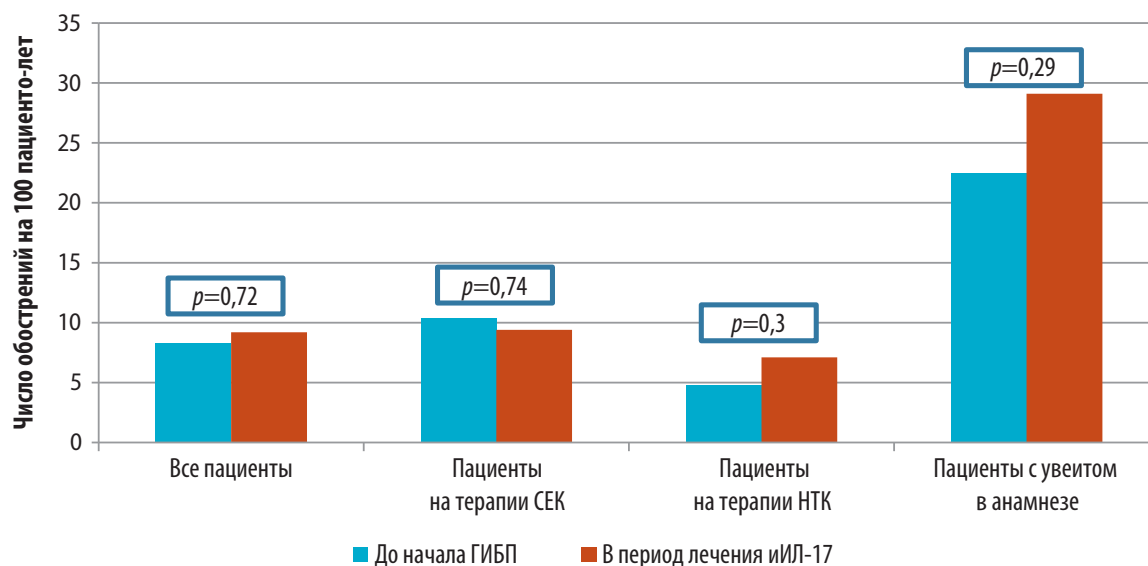
В период лечения СЕК обострения увеита регистрировались у 4 из 57 пациентов (7,0%), в период лечения НТК – у 1 из 25 (4,0%). К моменту написания статьи отмечен 1 случай увеита de novo на фоне применения СЕК, что составило 1,8%.

Результаты оценки частоты эпизодов увеита на фоне лечения иИЛ-17 в сравнении с периодом традиционной противовоспалительной терапии представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

**Таблица 2.** Частота обострений увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 17 в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией ( $n=73$ )

| Все пациенты (n=73)                  | Число обострений на 100 пациенто-лет | 95% ДИ      | p    |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------|------|
| До начала лечения ГИБП               | 8,3                                  | 0,065–0,107 | 0,72 |
| В период лечения иИЛ-17              | 9,2                                  | 0,06–0,15   |      |
| Пациенты на терапии СЕК (n=57)       |                                      |             |      |
| До начала лечения ГИБП               | 10,4                                 | 0,079–0,13  | 0,74 |
| В период лечения СЕК                 | 9,4                                  | 0,05–0,15   |      |
| Пациенты на терапии НТК (n=22)       |                                      |             |      |
| До начала лечения ГИБП               | 4,8                                  | 0,028–0,08  | 0,3  |
| В период лечения НТК                 | 7,1                                  | 0,019–0,22  |      |
| Пациенты с увеитом в анамнезе (n=19) |                                      |             |      |
| До начала лечения ГИБП               | 22,5                                 | 0,18–0,28   | 0,29 |
| В период лечения иИЛ-17              | 29,1                                 | 0,18–0,43   |      |

**Примечание:** 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иИЛ-17 – ингибиторы интерлейкина 17; СЕК – секукинумаб; НТК – наталиумаб

**Рис. 1.** Частота эпизодов увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 17 в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией ( $n=73$ ): СЕК – секукинумаб; НТК – наталиумаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иИЛ-17 – ингибиторы интерлейкина 17

### Обсуждение

Вопрос о влиянии ГИБП на течение увеита у пациентов с АС принципиально важен при выборе препарата. Нередко ухудшение течения увеита или манифестация увеита de novo на фоне терапии ГИБП, даже при положительном ответе со стороны скелетных проявлений, является поводом для «переключения» пациента на другой препарат.

В данном исследовании оценивалась частота атак увеита среди пациентов одного лечебного учреждения на фоне применения двух иИЛ-17 – СЕК и НТК – в реальной клинической практике. Иксекизумаб (ИКС) не вошел в оценку из-за небольшого количества пациентов.

При сравнении числа обострений увеита у всех пациентов в период стандартной противовоспалительной терапии и терапии иИЛ-17 оказалось, что в абсолютном значении частота обострений на 100 пациенто-лет больше

в период лечения иИЛ17 – 8,3 и 9,2 соответственно, однако различия статистически не значимы ( $p=0,72$ ). Оценка динамики обострений увеита по каждому препарату в отдельности показала, что на фоне лечения СЕК частота атак увеита меньше, чем в период стандартной противовоспалительной терапии (9,4 и 10,4 соответственно), но различия статистически не значимы ( $p=0,74$ ); на фоне терапии НТК – данные значения выше (7,4 и 4,8), но различия также статистически не значимы ( $p=0,3$ ).

При анализе влияния биологической терапии на течение увеита в фокусе особого интереса находятся пациенты с увеитом в анамнезе. Как известно, в этом случае повышается вероятность новых эпизодов глазного воспаления [27, 28].

Среди пациентов этой подгруппы отмечена тенденция к возрастанию частоты обострений увеита в сравнении

с периодом стандартной противовоспалительной терапии (29,1 и 22,5 соответственно), но различия также статистически не значимы.

Безусловно, небольшое количество наблюдений вносит определенные ограничения в интерпретацию результатов исследования. Кроме того, на результат статистического анализа могло повлиять различие в продолжительности периодов лечения иИЛ-17 и традиционной противовоспалительной терапии, так как ряд пациентов имели длительный анамнез АС — 20 и более лет. К недостаткам данного исследования также можно отнести ретроспективный характер оценки числа эпизодов увеита, основанной на данных медицинской документации и опроса пациентов. Такой отчет не может быть абсолютно точным, особенно у пациентов с длительным анамнезом болезни, когда учесть все случаи увеита до начала ГИБП сложно.

Тем не менее, в данном исследовании впервые со времени официального одобрения СЕК для лечения АС в Российской Федерации сделана попытка оценить влияние иИЛ-17 на частоту атак увеита по данным повседневной клинической практики.

В целом полученные результаты согласуются с уже имеющимися данными: по-видимому, иИЛ-17 — как СЕК, так и НТК — не оказывают существенного влияния на течение увеита при АС — как положительного, так и негативного.

В данном исследовании не сравнивалась эффективность иИЛ-17 и иФНО- $\alpha$  в отношении увеита при АС, несмотря на то, что у части пациентов был предшествующий опыт применения иФНО- $\alpha$ . В исследовании U. Lindström и соавт. на большой группе пациентов с АС продемонстрировано статистически значимое преимущество иФНО- $\alpha$  по воздействию на увеит [22]. В текущих рекомендациях ASAS-EULAR по ведению аксиального СпА также отражено предпочтительное назначение иФНО- $\alpha$  (моноклональных антител) пациентам с рецидивирующим увеитом [23].

Представлялось в большей степени интересным сравнить течение увеита на фоне использования иИЛ-17 и стандартной небиологической терапии и, в том числе, оценить вероятность ухудшения течения увеита при воздействии иИЛ-17.

Следует отметить низкую частоту увеита de novo в представленной группе больных в период лечения иИЛ-17, и в целом доля пациентов с эпизодами увеита на фоне применения иИЛ-17 была небольшой — 4–7%. В базе PubMed имеется единственное сообщение о клиническом случае развития увеита de novo у пациента с длительным анамнезом АС через полгода после начала терапии СЕК. При этом увеит был нетяжелым, купировался локальным использованием глюкокортикоидов в виде капель без отмены СЕК. Авторы считают, что увеит мог быть как парадоксальным эффектом СЕК, так и результатом естественного течения болезни [29].

Небольшая частота случаев впервые возникшего увеита на фоне лечения СЕК подтверждена и в других исследованиях, причем, по данным U. Lindström и соавт., она оказалась ниже, чем на фоне терапии ЦЗП — 1,3% и 1,6% соответственно [21, 22].

Это обстоятельство важно в практическом отношении, так как позволяет расширять возможности выбора ГИБП для пациентов с АС и увеитом в анамнезе в ситуациях, когда рецидивирующий увеит не является основным показанием для инициации ГИБП.

## Вывод

Статистически значимых различий в частоте обострений увеита на фоне терапии ингибиторами ИЛ-17 в сравнении со стандартной противовоспалительной терапией не выявлено. В исследуемой группе пациентов терапия иИЛ-17 не продемонстрировала существенного влияния на течение увеита при АС.

## 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. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2
2. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al.; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: Unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693–1700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668
3. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Landers C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1599–1607. doi: 10.1038/ajg.2016.298
4. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2447–2451. doi: 10.1002/art.21197
5. Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Impact of extra-articular spondyloarthritis manifestations and comorbidities on drug retention of a first TNF-inhibitor in ankylosing spondylitis: A population-based nationwide study. *RMD Open*. 2018;4(2):e000762. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000762
6. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, Olsen IC, Forsblad d'Elia H, Askling J, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: Results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1515–1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210931
7. Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwa YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: An analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2515–2521. doi: 10.1185/03007995.2014.969368
8. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852
9. How Shing Koy E, Labauge P, Baillet A, Prati C, Marotte H, Pers YM. Immunomodulation with IL-17 and TNF- $\alpha$  in spondyloarthritis: Focus on the eye and the central nervous system. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;9(13):1–15. doi: 10.1177/1759720X211025894



10. Atzeni F, Carriero A, Boccassini L, D'Angelo S. Anti-IL-17 agents in the treatment of axial spondyloarthritis. *Immunotargets Ther.* 2021;10:141-153. doi: 10.2147/ITT.S259126
11. 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
12. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ, Черняева ЕВ, Устюгов ЯЮ, Улитин АВ, и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):201-210. [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, Chernyaeva EV, Ustyugov YYu, Ulitin AB, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):201-210 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
13. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2019;55(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;55(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
14. Эрдес Ш, Мазуров ВИ, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Лапшина СА, Зоннова ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом – результаты основного (BCD-085-3/AILAS) и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(6):668-677. [Erdes S, Mazurov VI, Dubinina TV, Gaydukova IZ, Lapshina SA, Zonova EV, et al. Efficacy and safety of a new original interleukin 17A inhibitor in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a basic (BCD-085-3/AILAS) and extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) phase II clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(6):668-677 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-668-677
15. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД, Младов ВВ, Толкачева ДГ. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):646-657. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, Mladov VV, Tolkacheva DG. Efficacy and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments registered in the Russian Federation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):646-657 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-646-657
16. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Саблева НА, Сапожников КВ, Соколова ВД, Толкачева ДГ. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):594-601. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, Sapozhnikov KV, Sokolova VD, Tolkacheva DG. Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(6):594-601 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-601
17. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107
18. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL; AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015;122(5):939-948. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.12.033
19. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429
20. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al.; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070-1077. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730
21. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Gladman DD, Blanco R, et al. Incidence of uveitis in secukinumab-treated patients with ankylosing spondylitis: Pooled data analysis from three phase 3 studies. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):294-299. doi: 10.1002/acr2.11139
22. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, Di Giuseppe D, Glintrborg B, Forsblad-d'Elia H, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: Does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1445-1452. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220420
23. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
24. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézín AP, Chee SP, et al.; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) initiative. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-773. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017
25. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: Results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-787. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.040
26. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
27. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1843-1848. doi: 10.3899/jrheum.131289
28. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: Results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585
29. Nadwi H, Janaini M, Zammo M, Cheikh M, Almoallim H. New-onset uveitis possibly caused by secukinumab in a 47-year-old male patient with long-standing ankylosing spondylitis. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:331-334. doi: 10.2147/IMCRJ.S265812

Годзенко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>  
 Агафонова Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>  
 Димитрева А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>  
 Разумова И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>  
 Урумова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

# Различия в течении коксита у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом

Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, А.В. Смирнов

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:** Агафонова  
Екатерина Михайловна,  
busy89@mail.ru  
**Contacts:**  
Ekaterina Agafonova,  
busy89@mail.ru

**Поступила** 10.05.2023  
**Принята** 18.09.2023

**Введение.** В настоящее время имеется небольшое количество работ, посвященных различиям проявлений аксиального спондилоартрита (аксСпА) у мужчин и женщин, и нет исследований, оценивающих частоту коксита при аксСпА у больных разного пола.

**Цель исследования** — сравнить основные проявления коксита при аксиальном спондилоартрите у мужчин и женщин.

**Материал и методы.** Исследование проведено на московской Когорте Раннего СпондилоАртритита (КоРСАр), в которую в настоящее время включено 175 пациентов. Их возраст на момент включения в когорту составлял в среднем  $28,5 \pm 5,8$  года, длительность болезни —  $24,1 \pm 15,4$  мес. Позитивными по HLA-B27 (human leukocyte antigen B27) были 92,6% больных. У всех пациентов оценивалась боль в тазобедренных суставах (ТБС) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) (0–10), выполнялись рентгенография таза, магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС. Признаком коксита по данным УЗИ считалось увеличение шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) более 7,0 мм. При анализе результатов МРТ признаками коксита считались синовит и/или остеоит головки бедренной кости или вертлужной впадины. Рентгенологические изменения ТБС оценивали по индексу BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index).

**Результаты и обсуждение.** Среди 175 пациентов было 97 (55,4%) мужчин и 79 (44,6%) женщин. На момент включения в исследование женщины были старше мужчин ( $p < 0,01$ ), при этом длительность заболевания у мужчин и женщин была одинаковой и составила в среднем около 2 лет. У мужчин рентгенологические изменения ТБС встречались чаще, чем у женщин (в 7,2% и 1,3% случаев соответственно;  $p < 0,05$ ). Клинические признаки коксита выявлены у 54 (55,7%) мужчин и 41 (51,9%) женщины, при этом уровень боли по ЧРШ у женщин составил в среднем около 2, а у мужчин — около 3 баллов ( $p > 0,05$ ). По данным УЗИ коксит был выявлен у 15 (18,9%) женщин и 27 (27,8%) мужчин, ШКР составило в среднем 6,2 мм у мужчин и 5,9 мм у женщин ( $p > 0,05$ ). У мужчин признаки поражения ТБС по данным МРТ встречались чаще, чем у женщин (в 27,8% и 15,1% случаев соответственно;  $p < 0,05$ ). Уровень С-реактивного белка (СРБ) у мужчин также был выше, чем у женщин (в среднем 12,8 и 4,3 мг/л соответственно;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Женщины заболевают аксСпА в более позднем возрасте, чем мужчины, а у последних чаще встречаются HLA-B27, признаки коксита при МРТ и более высокий уровень СРБ.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, коксит, мужчины, женщины

**Для цитирования:** Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Демина АБ, Смирнов АВ. Различия в течении коксита у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):596–601.

## DIFFERENCES IN THE COURSE OF COXITIS IN MEN AND WOMEN WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes, Tatiana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Alexander V. Smirnov

**Introduction.** Currently, there is a small number of studies devoted to the differences in the manifestations of axial spondyloarthritis (axSpA) in men and women, and there are no studies assessing the frequency of coxitis in axSpA in patients of different sexes.

The purpose of the study is to compare the main manifestations of coxitis in axial spondyloarthritis in men and women.

**Material and methods.** The study was conducted on the Moscow Cohort of Early SpondyloArthritis (CoRSAr), which currently includes 175 patients. Their age at the time of inclusion in the cohort was on average  $28.5 \pm 5.8$  years, the duration of the disease was  $24.1 \pm 15.4$  months. 92.6% of patients were positive for HLA-B27 (human leukocyte antigen B27). All patients were assessed for pain in the hip joints (HIP) using a numerical rating scale (NRS) (0–10), and pelvic radiography, magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound examination of the Hip joint were performed. An increase in the cervical-capsular distance (NCD) of more than 7.0 mm was considered a sign of coxitis according to ultrasound data. When analyzing MRI results, signs of coxitis were considered to be synovitis and/or osteitis of the femoral head or acetabulum. X-ray changes in the hip joint were assessed using the BASRI-hip index (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index).

**Results and discussion.** Among the 175 patients, there were 97 (55.4%) men and 79 (44.6%) women. At the time of inclusion in the study, women were older than men ( $p < 0.01$ ), while the duration of the disease in men and women was the same and averaged about 2 years. In men, X-ray changes in the hip joint were more common than in women (in 7.2% and 1.3% of cases, respectively;  $p < 0.05$ ). Clinical signs of coxitis were detected in 54 (55.7%) men and 41 (51.9%) women, while the level of pain according to the NRS in women averaged about 2, and in men — about 3 points ( $p > 0.05$ ). According to ultrasound data, coxitis was detected in 15 (18.9%) women and 27 (27.8%) men; NCD averaged 6.2 mm in men and 5.9 mm in women ( $p > 0.05$ ). In men, signs of damage to the hip joint according to MRI were more common than in women (in 27.8% and 15.1% of cases, respectively;  $p < 0.05$ ). The level of C-reactive protein (CRP) in men was also higher than in women (on average 12.8 and 4.3 mg/l, respectively;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Women develop axSpA at a later age than men, and the latter are more likely to have HLA-B27, MRI features of coxitis, and higher levels of CRP.

**Key words:** axial spondylarthritis, coxitis, men, women

**For citation:** Agafonova EM, Erdes Sh, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV. Differences in the course of coxitis in men and women with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):596–601 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-596-601

С появлением новых возможностей диагностики и лечения представление о спондилоартритах (СПА) полностью изменилось. В 2009 г. Международное общество по изучению СПА (ASAS, The Assessment of SpondyloArthritis International Society) разработало критерии, согласно которым аксиальный СПА (аксСПА) выделяется как отдельная нозологическая единица [1], включающая нерентгенологический аксСПА (нр-аксСПА) и анкилозирующий спондилит (АС).

АС — хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся хронической болью в спине и обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) [2] и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. В свою очередь нр-аксСПА — это аксСПА с воспалительной болью в спине, но без достоверного рентгенологического сакроилита (СИ) [1]. Данное понятие введено для раннего выявления пациентов с симптомами аксСПА [3]. В то же время термин «ранняя стадия аксСПА» четко не определен, поскольку продолжительность симптомов СПА может быть одинаковой у пациентов как с нр-аксСПА, так и с АС. В связи с этим в исследованиях, где употребляется понятие «ранний аксСПА или АС», имеется ввиду продолжительность симптомов болезни от двух до пяти лет [4, 5] или не более трех лет [6–8]. Было принято считать АС мужским заболеванием, так как соотношение его частоты среди мужчин и женщин варьировало от 6:1 до 3:1 [3]. Однако с появлением новых критериев аксСПА оно изменилось и составляет практически 1:1 [9]. В предыдущих исследованиях возраст начала АС у мужчин и женщин не различался [10–13], но для постановки диагноза у женщин требовалось больше времени. В конце прошлого века на постановку правильного диагноза у мужчин уходило в среднем 5–7 лет, а у женщин — 9–14 лет [3,13]. По данным последнего метаанализа, включавшего 42 исследования (23 889 больных аксСПА, из них 32,3% женщины), диагностика заболевания у женщин по сравнению с мужчинами запаздывала в среднем на 2,3 года [3]. Такая разница в задержке диагностики объясняется как меньшей частотой выявления у женщин боли воспалительного характера в пояснице, которая является одним из характерных признаков аксСПА, так и преимущественным поражением у них шейного и грудного отделов позвоночника в дебюте заболевания [14].

В нескольких исследованиях у женщин наблюдалась более высокая частота внеаксиальных и внескелетных проявлений аксСПА, таких как энтезисы, псориаз и воспалительные заболевания кишечника, в то время как передний увеит чаще встречался у мужчин [14, 15]. Стоит отметить, что у женщин активность заболевания по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) выше, чем у мужчин [15], тогда как по индексу ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка) между ними различий не было [16]. В свою очередь, лабораторные показатели активности заболевания статистически значимо выше у мужчин [17].

Судя по результатам ранее проведенного анализа когорты КоРСАР (Когорта Раннего СпондилоАртрита), женщины заболевают в более позднем возрасте, чем мужчины, а у последних выше частота носительства HLA-B27 (human leukocyte antigen B27) и уровень СРБ [18].

По данным немецких исследователей, синдесмофиты у женщин чаще обнаруживаются в шейном отделе позвоночника, а у мужчин — в поясничном [19].

Воспалительное поражение тазобедренных суставов (ТБС) — коксит — при аксСПА наблюдается достаточно часто. По данным отечественных исследований, его частота при АС достигает 56% [20], а на ранних стадиях заболевания — 24% [21]. Также показано, что коксит является одним из основных факторов неблагоприятного течения аксСПА [23], то есть пациенты с кокситом, как правило, имеют более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения по сравнению с больными без поражения ТБС [23]. Обычно коксит развивается в первые 10 лет болезни, тем самым утяжеляя течение аксСПА и приводя к достаточно быстрой инвалидизации пациентов [20, 22].

Необходимо отметить, что данные о частоте коксита у пациентов с аксСПА, в том числе и в зависимости от пола, в доступной литературе практически отсутствуют. Между тем получение такой информации имеет принципиальное значение как для своевременной диагностики этого состояния, так и для раннего начала терапии коксита при аксСПА.

**Цель исследования** — оценить особенности течения коксита у мужчин и женщин при раннем аксиальном спондилоартрите.

## Материал и методы

В анализ включено 175 больных аксСПА из когорты КоРСАР с давностью воспалительной боли в спине (ВБС) менее 5 лет, возникшей в возрасте до 45 лет.

На каждого больного заполняли специальную тематическую карту (демографические данные, анамнез заболевания, оценка клинических проявлений СПА, включая поражение аксиального скелета, периферических суставов, энтезисов, глаз, кожи и кишечника). У всех пациентов определяли уровень СРБ, высокочувствительным методом и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, а также выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС по общепринятой методике [23]. Оценку активности заболевания и функционального статуса проводили согласно международным и отечественным рекомендациям [24, 25].

Диагноз коксита устанавливали на основании следующих клинических признаков: боль в области ТБС в покое, при активных и пассивных движениях и/или ограничение движений в ТБС. Для оценки выраженности боли в каждом ТБС использовали числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ; 0–10), при этом учитывалась любая интенсивность боли, в том числе минимальная (ЧРШ ≥ 1). Всех пациентов осматривали с целью исключения энтезита



в области ТБС (большие вертелы, седалищные бугры, передневерхние и передненижние ости подвздошных костей). УЗИ ТБС проводили на аппарате MyLabTwice (ESAOTE, Италия; датчик с частотой 13 МГц). Наличие выпота в полости сустава считали соответствующим кокситу при расстоянии между сигналами от капсулы сустава до внутренней части шейки бедренной кости (шеечно-капсулярное расстояние (ШКР))  $>7$  мм [23].

Рентгенографию костей таза проводили в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями [25]. Все рентгенограммы ТБС оценивали независимо друг от друга два эксперта – ревматолог и рентгенолог. Для определения тяжести поражения ТБС использовали Батский рентгенологический индекс АС для ТБС (BASRI-hip, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index) [26]. При анализе рентгенограмм учитывали ширину суставной щели, наличие костных разрастаний по краям суставных поверхностей, состояние суставных поверхностей, форму головки бедренной кости. Рентгенопрозрачность костной ткани в области ТБС (остеопороз, остеосклероз) не регистрировали в связи с трудностями объективизации и отсутствием алгоритма описания этих изменений при рентгенографии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ТБС в коронарных и аксиальных проекциях в режимах T1 и STIR проведена 54 больным. Исследование выполняли при наличии у пациента УЗИ-, рентгенологических и/или клинических признаков коксита. Учитывая отсутствие общепринятых методов оценки данных МРТ ТБС, в настоящей работе проявлением активных воспалительных изменений в ТБС считался остеоит головки бедренной кости и/или вертлужной впадины и/или синовит. Все томограммы также анализировались двумя независимыми экспертами – рентгенологом и ревматологом. При несовпадении оценки в окончательный анализ включали их консолидированное мнение.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных с ранним аксиальным спондилоартритом ( $n=175$ )

| Параметры                                      | Значение       |
|------------------------------------------------|----------------|
| Мужчины/женщины, $n$                           | 98/77          |
| Возраст (годы), $M \pm \delta$                 | 28,2 $\pm$ 5,7 |
| Длительность СпА (месяцы), $Me$ [min–max]      | 23,8 [1–60]    |
| HLA-B27, $n$ (%)                               | 152 (87)       |
| СОЭ (мм/ч), $Me$ [min–max]                     | 16,1 [1–80]    |
| СРБ (мг/л), $Me$ [min–max]                     | 16,8 [0,2–160] |
| Увеит, $n$ (%)                                 | 12 (7)         |
| Периферический артрит, $n$ (%)                 | 52 (30)        |
| Энтезит, $n$ (%)                               | 70 (40)        |
| Длительность боли в ТБС (мес.), $Me$ [min–max] | 4,92 [1–60]    |
| BASDAI, $M \pm \delta$                         | 3,3 $\pm$ 1,94 |
| BASFI, $M \pm \delta$                          | 1,75 $\pm$ 1,9 |
| ASDAS-CPB, $M \pm \delta$                      | 2,26 $\pm$ 1,1 |

**Примечание:** СпА – спондилоартрит; HLA-B27 – human leukocyte antigen B27; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ТБС – тазобедренный сустав; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка

Таким образом, за коксит принимали:

- при физикальном осмотре: боль при движении в ТБС и/или ограничение движений в суставе (внутренней и/или наружной ротации);
- при УЗИ: увеличение ШКР  $>7$  мм или наличие асимметрии по данному показателю  $>1,5$  мм между суставами;
- при рентгенологическом исследовании: BASRI-hip  $>1$ ;
- при МРТ: синовит; остеоит головки бедренной кости и/или вертлужной впадины.

Клиническая характеристика больных аксСпА представлена в таблице 1. Средний возраст больных составил 28,2 $\pm$ 5,7 года, медиана длительности заболевания к моменту обследования – 23,8 [1–60] мес. Антиген HLA-B27 имелся у подавляющего большинства пациентов.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы Statistica 12,0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке – медиану ( $Me$ ), минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки статистической значимости различий между группами применяли U-критерий Манна – Уитни. Проверку гипотезы о различии частот признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$  (если частота признака составляла  $\leq 5$ , использовали двусторонний точный тест Фишера).

## Результаты

Среди 175 пациентов когорты КоРСАр было 98 (56,0%) мужчин и 77 (44,0%) женщин. При включении в исследование женщины были старше мужчин ( $p<0,05$ ; табл. 2), при этом длительность заболевания у мужчин и женщин была практически одинаковой. У мужчин рентгенологические изменения ТБС встречались чаще, чем у женщин (в 7,2% и 1,3% случаев соответственно;  $p<0,05$ ). Клинические признаки коксита выявлены у 54 (55,7%) мужчин и 41 (51,9%) женщины, при этом медиана интенсивности боли по ЧРШ среди женщин составила 3, а среди мужчин – 5 ( $p<0,05$ ). УЗИ-признаки коксита были выявлены у 15 (18,9%) женщин и 27 (27,8%) мужчин, при этом ШКР составляло в среднем 6,2 мм у мужчин и 5,9 мм у женщин ( $p>0,05$ ). У мужчин чаще встречались МРТ-признаки поражения ТБС, чем у женщин (27,8% и 15,1% соответственно;  $p<0,05$ ). Медиана уровня СРБ также была выше у мужчин, чем у женщин (12,8 и 4,3 мг/л соответственно;  $p<0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа у женщин была выявлена связь (табл. 3) между интенсивностью боли в ТБС и функциональным статусом по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index;  $r=0,33$ ), при этом не отмечалось взаимосвязи боли с индексами активности, BASDAI и ASDAS-CPB. Боль в ТБС у женщин не влияла также на их общую оценку состояния здоровья. В то же время у мужчин выраженность боли в ТБС была связана с BASDAI ( $r=0,45$ ) и ASDAS-CPB ( $r=0,32$ ), а также с функциональным статусом ( $r=0,33$ ; табл. 3). Боль в ТБС у мужчин статистически значимо влияла и на общую оценку состояния здоровья ( $r=0,44$ ).

У женщин выявлена слабая отрицательная связь боли в ТБС и ШКР ( $r=-0,33$ )



**Таблица 2.** Сравнительная характеристика мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом на момент включения

| Показатели                                             | Мужчины (n=98)    | Женщины (n=77)    | p     |
|--------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Длительность аксСпА (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 24,0 [16,0; 35,0] | 24,0 [16,0; 34,0] | >0,05 |
| Возраст пациентов (годы), М±δ                          | 26,6±5,9          | 30,3±5,3          | <0,05 |
| Периферический артрит, n (%)                           | 20 (20)           | 22 (28%)          | >0,05 |
| Энтезиты, n (%)                                        | 19 (19)           | 23 (29%)          | >0,05 |
| BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]                     | 2,1 [1,2; 2,7]    | 2,1 [1,0; 3,6]    | >0,05 |
| ASDAS-CPБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]                  | 1,7 [1,1; 2,2]    | 1,2 [0,7; 2,4]    | >0,05 |
| СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 30 [15; 35]       | 25 [17; 35]       | >0,05 |
| СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 12,8 [5; 30,8]    | 4,3 [2,3; 17]     | <0,05 |
| ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]                        | 3,5 [2; 6]        | 2 [1; 5]          | >0,05 |
| BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]                      | 4,7 [2,0; 6,8]    | 3,2 [1,8; 5,3]    | >0,05 |
| Клинические признаки коксита, n (%)                    | 54 (55,7)         | 41 (51,9%)        | >0,05 |
| Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]          | 5 [2; 6]          | 3 [2; 4]          | <0,05 |
| Рентгенологический коксит (BASRI-hip>2), n (%)         | 6 (7,2)           | 1 (1,3%)          | >0,05 |
| ШКР (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]                   | 8,2 [6,5; 8,7]    | 7,4 [6,5; 8,4]    | >0,05 |
| MPT-признаки коксита, n (%)                            | 27 (27,5)         | 12 (15,1%)        | <0,05 |
| MPT-признаки остеоита, n (%)                           | 3 (3)             | 2 (2,6%)          | >0,05 |
| MPT-признаки синовита, n (%)                           | 27 (27,5)         | 12 (15,1%)        | <0,05 |

**Примечание:** аксСпА – аксиальный спондилоартрит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ТБС – тазобедренный сустав; BASRI-hip – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index; ШКР – шеечно-капсулярное расстояние; MPT – магнитно-резонансная томография

**Таблица 3.** Связь интенсивности боли в тазобедренном суставе (по числовой рейтинговой шкале) с активностью заболевания и функциональными нарушениями у женщин и мужчин (r)

| Признаки                        | Женщины (n=77) | Мужчины (n=98) |
|---------------------------------|----------------|----------------|
| BASDAI                          | 0,2            | 0,45           |
| ASDAS-CPБ                       | 0,25           | 0,32           |
| BASFI                           | 0,33           | 0,33           |
| Общая оценка состояния здоровья | 0,29           | 0,44           |
| ШКР                             | -0,33          | 0,13           |

**Примечание:** BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ШКР – шеечно-капсулярное расстояние

## Обсуждение

В первую очередь хотелось бы отметить, что исследований, посвященных проблеме коксита при раннем аксСпА, опубликовано немного, а работы, в которых сравниваются особенности поражения ТБС у мужчин и женщин, нам не встречались.

В настоящем исследовании мы впервые сравнивали основные клинические и инструментальные проявления коксита у мужчин и женщин с ранним аксСпА.

При анализе полученного материала было показано, что при одинаковой частоте выявления клинических признаков коксита среди мужчин было больше пациентов с интенсивными болями в ТБС, чем среди женщин. По данным зарубежных авторов, в дебюте аксСпА воспалительную боль в нижней части спины, которую иногда тяжело дифференцировать от боли в ТБС, мужчины

испытывают чаще, чем женщины, которых в свою очередь больше беспокоят неспецифические для аксСпА разлитые боли по всему позвоночнику, а также энтезиты [27]. В настоящем исследовании впервые было показано, что боль в ТБС сильнее связана с клинической активностью заболевания и функциональным статусом у мужчин, чем у женщин.

Что касается гендерных различий по частоте внеаксиальных проявлений болезни, то данные о них противоречивы. Некоторые авторы у женщин с аксСпА чаще выявляли артрит и болезненные энтезисы, чем у мужчин [28–30]. В то же время имеются работы, включая нашу, в которых частота этих изменений не зависела от пола [17, 24, 31].

Результаты нашего исследования показали, что частота клинически выявляемого коксита у пациентов ранним аксСпА и АС сопоставима [32] и практически не различается у мужчин и женщин. В то же время наши результаты показывают, что у мужчин боли в области ТБС более выражены, у них выше уровень СРБ и чаще выявляются признаки воспаления ТБС при МРТ.

По данным некоторых исследований, у мужчин с АС рентгенологический коксит встречается чаще, чем у женщин [24]. В настоящем исследовании рентгенологические изменения ТБС у мужчин также отмечались несколько чаще, однако эти различия были незначимы, вероятно, в связи с небольшой давностью заболевания.

В целом мужской пол считается прогностическим фактором более тяжелого рентгенологического прогрессирования аксСпА. Можно также предположить, что высокий уровень СРБ и более высокая частота МРТ признаков коксита у мужчин, включенных в наше исследование, являются одними из факторов быстрого прогрессирования структурных изменений ТБС при аксСпА [3].

Обращает на себя внимания диссонанс между одинаковой частотой клинической симптоматики коксита у мужчин и женщин и различиями по частоте повреждения ТБС, выявляемыми разными методами визуализации, что требует дальнейших исследований.

### Заключение

Анализ клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с ранним аксСпА показывает, что у женщин заболевание развивается позже, чем у мужчин, а у последних отмечаются более сильные боли в ТБС и чаще выявляются признаки коксита при МРТ. Коксит ассоциирован с более высокой активностью заболевания и с более выраженными функциональными нарушениями. У мужчин боли в ТБС коррелируют с активностью болезни. У пациентов обоего пола боли в ТБС ассоциируются с функциональной недостаточностью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
- Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):543-551. doi: 10.1002/art.37803
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-727. doi: 10.1002/art.24483
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
- Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al.; All INFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: Results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):101-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201
- Moltó A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: Data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):746-751. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204262
- Tomero E, Mulero J, de Miguel E, Fernández-Espadero C, Gobbo M, Descalzo MA, et al.; ESPERANZA Study Group. Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):353-360. doi: 10.1093/rheumatology/ket359
- Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):440-444. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, Erdes S. Comparative analysis of main clinical manifestations in males and females with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):440-444 (In Russ.)]. doi: 14412/1995-4484-2019-440-444
- Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):44-49. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, Smirnov AV, Erdes SF. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
- Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):791-794. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208852
- Gran JT, Ostensen M, Husby G. A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1985;12(1):126-129.
- Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol*. 1993;20:1900-1904.
- Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1415-1422. doi: 10.1002/acr.21688
- Gracey E, Yao Y, Green B, Qiayum Z, Baglaenko Y, Lin A, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-689. doi: 10.1002/art.39464
- Huang WN, Tso TK, Kuo YC, Tsay GJ. Distinct impacts of syn-desmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(2):163-168. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01687.x
- Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, Reveille JD, Tsui FW. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: Gender differences. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):513-525. doi: 10.1186/ar1701
- Тимохина ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА, Эрдес Ш. Прогрессирование сакроилита у мужчин и женщин по данным когорты раннего аксиального спондилоартрита (КоРСАР) за 3 года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):715-719. [Timokhina DG, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA, Erdes SF. Progression of sacroiliitis in men and women according to the cohort of early axial spondyloarthritis (CORSAR) over 3 years of follow-up. *Nauchno-Prak-*

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

- tieskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):715-719 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-715-719
19. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: Differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):383-387. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8
  20. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):417-422. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-422 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
  21. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. *Современная ревматология*. 2019;13(4):41-47. [Agafonova EM, Dubinina TV, Romyantseva DG, Demina AB, Smirnov AV, Erdes S. Coxitis in early axial spondyloarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):41-47 (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-41-47
  22. Carotte S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(2):186-190. doi: 10.1002/art.1780260210
  23. Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):624-631. [Dubinina TV, Dyomina AB, Smirnov AV, Erdes SF. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):624-631 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-624-631
  24. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
  25. Дубинина ТВ, Гайдук ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Romyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
  26. Смирнов АВ, Эрдес Ш. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175-181. [Smirnov AV, Erdes SF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175-181 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
  27. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.
  28. Zarco P, González CM, Rodríguez de la Serna A, Peiró E, Mateo I, Linares L, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin*. 2015;11(2):83-89. doi: 10.1016/j.reuma.2014.04.003
  29. Tournadre A, Pereira B, Hosten A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: Results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1482-1489. doi: 10.1002/acr.22001
  30. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, Predețeanu D, Popescu V, Alexandrescu C, et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. 2015;8(3):319-325.
  31. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Cuvelier C, De Vos M. A prospective study of patients with spondyloarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut histology. *J Rheumatol*. 1993;20(8):1353-1358.
  32. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):716-721. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, Erdes SF. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):716-721 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721
  33. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388-1398. doi: 10.1002/art.33465

**Агафонова Е.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

**Эрдес Ш.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

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

**Дёмина А.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

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

# Трабекулярный костный индекс, минеральная плотность кости и риск переломов у женщин с ревматоидным артритом (пилотное исследование)

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

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

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

Контакты: Козырева Мария Витальевна,  
doginya@yandex.ru  
Contacts: Maria Kozyreva,  
doginya@yandex.ru

Поступила 13.03.2023  
Принята 18.09.2023

**Цель исследования** — на основе изучения минеральной плотности и микроархитектоники оценить состояние костной ткани и риск переломов у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Включены 95 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА, средний возраст которых составил  $62,3 \pm 8,1$  года. Всем пациентам выполнено анкетирование, клинико-лабораторное обследование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника (L1–L4), проксимального отдела бедра (ПОБ) и определение трабекулярного костного индекса (ТКИ); рассчитан риск остеопоротических переломов с помощью калькулятора FRAX без включения минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедра (ШБ) (МПК–), с МПК ШБ (МПК+) и с поправкой на ТКИ (МПК + ТКИ).

**Результаты.** Остеопороз (ОП) обнаружен у 41 (43,2%) пациентки: в L1–L4 — у 26,3%, в ШБ — у 22,1%, в ПОБ в целом — у 11,6 %. Дегradированная микроархитектоника по ТКИ встречалась у 38,9%, частично дегradированная — у 25,3%, нормальная — у 35,8% женщин с РА. Высокий риск переломов по FRAX МПК– выявлен у 49,5% пациентов. Корреляционный анализ показал, что ТКИ взаимосвязан с возрастом ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,003$ ), длительностью постменопаузы ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,014$ ), кумулятивной дозой глюкокортикоидов (ГК) ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,045$ ), МПК L1–L4 ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ), МПК ШБ ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,038$ ) и МПК ПОБ ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,02$ ), значениями FRAX МПК– ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) и FRAX МПК+ ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ). Низкий ТКИ у лиц с переломами в анамнезе выявлялся статистически значимо чаще, чем при отсутствии переломов ( $p < 0,05$ ). 9,5% больных РА с нормальными показателями МПК в L1–L4 имели дегradированную микроархитектонику костной ткани по ТКИ. Введение в алгоритм FRAX значения ТКИ увеличило риск переломов до высокого у 9,5% пациентов и уменьшило до низкого — у 7,4% женщин, в результате чего общее число пациентов с РА, имевших высокий риск переломов, составило 54,7%.

**Заключение.** ОП диагностирован у 43,2%, а дегradированная микроархитектоника костной ткани по ТКИ — у 38,9% женщин в постменопаузе с РА. Высокий риск переломов по FRAX выявлен у 49,5%. ТКИ негативно коррелировал с возрастом, длительностью постменопаузы, кумулятивной дозой ГК и значением риска переломов по FRAX, а позитивно — с показателями МПК во всех отделах скелета. Введение значений ТКИ в алгоритм FRAX позволило перераспределить пациентов в группах риска, в результате чего у 54,7% больных РА выявлена потребность в назначении антиостеопоротического лечения.

**Ключевые слова:** остеопороз, минеральная плотность кости, микроархитектоника кости, трабекулярный костный индекс, риск переломов, ревматические заболевания, ревматоидный артрит

**Для цитирования:** Козырева МВ, Добровольская ОВ, Демин НВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ.

Трабекулярный костный индекс, минеральная плотность кости и риск переломов у женщин с ревматоидным артритом (пилотное исследование) *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):602–607.

## TRABECULAR BONE SCORE, BONE MINERAL DENSITY AND FRACTURE RISK IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (PILOT STUDY)

Maria V. Kozyreva, Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova

**The aim** — to assess bone mineral density (BMD) and microarchitecture, as well as the risk of fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and methods:** 95 postmenopausal women (mean age  $62.3 \pm 8.1$  years) with a confirmed RA were included. All patients underwent a questionnaire, clinical and laboratory examination, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine (L1–L4), proximal femur, and trabecular bone score (TBS) assessment. The 10-year probability of osteoporotic fracture was calculated using the FRAX tool without including femoral neck (FN) BMD (BMD–), with FN BMD (BMD +) and additionally adjustment for TBS (BMD + TBS).

**Results.** Osteoporosis (OP) was found in 41 (43.2%) patients: in L1–L4 — in 26.3%, in FN — in 22.1%, and in the total hip (TH) — in 11.6% persons. Degraded microarchitecture according to TBS was found in 38.9% of patients, partially degraded — in 25.3%, and normal — in 35.8% of women with RA. A high risk of fracture according to FRAX BMD– was detected in 49.5% of patients. TBS correlated with age ( $r = -0.30$ ;  $p = 0.003$ ), duration of postmenopausal period ( $r = -0.26$ ;  $p = 0.014$ ), cumulative dose of glucocorticoids (GCs) ( $r = -0.34$ ;  $p = 0.045$ ), FRAX BMD– ( $r = -0.24$ ;  $p < 0.05$ ) and FRAX BMD+ ( $r = -0.21$ ;  $p < 0.05$ ); L1–L4 BMD ( $r = 0.43$ ;  $p < 0.001$ ), FN BMD ( $r = 0.21$ ;  $p = 0.038$ ), TH BMD ( $r = 0.23$ ;  $p = 0.02$ ). Low TBS was significantly more often detected in people with a history of fractures compared to people without them ( $p < 0.05$ ). Among RA patients with normal L1–L4 BMD 9.5% of persons had degraded microarchitecture of bone tissue according to TBS. The inclusion of TBS in FRAX increased the risk of fractures to high in 9.5% of patients and reduced it to low in 7.4% of women, due to which the total number of people with RA who had a high risk of fractures became 54.7%.

**Conclusion.** OP was diagnosed in 43.2%, and degraded microarchitecture of bone tissue according to TBS — in 38.9% of postmenopausal women with RA. A high risk of fractures according to FRAX was found in 49.5%. TBS negatively correlated with age, duration of postmenopause, cumulative GCs dose, FRAX fracture risk, and positively correlated with BMD in all measurement sites. The FRAX adjustment by TBS redistributed patients in risk groups, as a result of which 54.7% of RA patients needed anti-osteoporotic treatment.



**Key words:** osteoporosis, bone mineral density, bone microarchitecture, trabecular bone score, fracture risk, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis  
**For citation:** Kozyreva MV, Dobrovolskaya OV, Demin NV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Trabecular bone score, bone mineral density and fracture risk in women with rheumatoid arthritis (pilot study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):602–607 (In Russ.).  
 doi: 10.47360/1995-4484-2023-602-607

## Введение

Остеопороз (ОП) — метаболическое заболевание скелета, в основе которого лежит снижение костной массы и нарушение микроархитектоники костной ткани, манифестирующие переломами при минимальной травме.

В настоящее время диагноз ОП основывается, в первую очередь, на выявлении патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов) вследствие низкоэнергетических травм или высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов по результатам оценки факторов риска по алгоритму FRAX. Низкая минеральная плотность кости (МПК) является одним из факторов риска низкоэнергетических переломов, и ее наличие может также служить диагностическим критерием ОП [1]. Существует несоответствие между МПК и риском переломов. Так, например, при ревматоидном артрите (РА) часто наблюдаются низкоэнергетические переломы у пациентов с остеопенией или даже нормальной МПК [2]. Это может быть связано с низким качеством костной ткани у больных РА вследствие выработки провоспалительных цитокинов, приема глюкокортикоидов (ГК), сниженной физической активности и дефицита эстрогенов.

Известно, что прочность костной ткани зависит не только от МПК, но и от ее микроархитектоники, для оценки состояния которой используется гистоморфометрическое исследование биоптата подвздошной кости, считающееся «золотым стандартом» диагностики качества костной ткани. Однако сама процедура является инвазивной и болезненной, в связи с чем ее применение ограничено. Технологии, позволяющие провести неинвазивную оценку структуры кости, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения, компьютерная томография (КТ) с мультисрезами, периферическая количественная КТ, имеют весьма высокую стоимость, которая ограничивает их применение в клинической практике [3].

Недавно для оценки качества кости был предложен метод определения трабекулярного костного индекса (ТКИ), который анализирует пиксельные отклонения по шкале градаций серого цвета на денситометрических изображениях поясничных позвонков с вычислением количественного показателя, характеризующего микроархитектуру трабекулярной кости [4–6]. Метаанализ данных 14 проспективных популяционных международных когортных исследований, посвященных изучению нарушений микроархитектоники кости, позволил разработать градацию ТКИ, которая используется в настоящее время для оценки качества кости [7]. Высокие значения ТКИ отражают более однородную текстуру кости и указывают на более прочное и устойчивое к переломам строение костной ткани, а низкие характеризуют менее структурированную кость с недостаточной прочностью и склонностью к переломам [8].

В последние годы изучается возможность использования ТКИ при вторичном ОП, развивающемся

как на фоне различных заболеваний, так и при назначении лекарственных препаратов, негативно влияющих на состояние костной ткани.

На сегодняшний день в реальной клинической практике оценить собственно качество кости сложно, поэтому совместное определение МПК и ТКИ может быть полезным для выявления пациентов с высоким риском переломов костей и, следовательно, для решения вопроса о необходимости назначения противоостеопоротической терапии.

**Цель исследования** — на основе изучения минеральной плотности и микроархитектоники оценить состояние костной ткани и риск переломов у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом.

## Материал и методы

В одномоментное исследование включены 95 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology).

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках фундаментальной темы № 1021051403074-2. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в этой работе.

Не включались пациенты с перекрестными синдромами, коморбидными заболеваниями, способными отрицательно влиять на костную ткань, лица с когнитивными и психическими нарушениями.

На всех пациентов заполнены специально разработанные опросники, включавшие социально-демографические данные, анамнез заболевания (возраст постановки диагноза и длительность РА, проводимое лечение, прием глюкокортикоидов (ГК) в анамнезе и на момент исследования и его длительность, наличие низкоэнергетических переломов в возрасте после 40 лет или на фоне РА).

Лабораторное обследование состояло из клинического и иммунологического анализов крови. Оценивались скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Денситометрия поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и проксимального отдела бедра (ПОБ) проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, США). На основании измерения МПК L1–L4 рассчитывался ТКИ с помощью программного обеспечения TBS Insight:  $\text{ТКИ} < 1,23$  — деградированная микроархитектоника;  $1,31 > \text{ТКИ} > 1,23$  — частично деградированная микроархитектоника;  $\text{ТКИ} > 1,31$  — нормальная микроархитектоника.

Таблица 1. Характеристика больных (n=95)

| Показатели                                                   | Значения             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|
| Возраст (лет), М±СО                                          | 62,3±8,1             |
| ИМТ (кг/м²), М±СО                                            | 26,3±5,0             |
| Недостаточная масса тела (ИМТ<18 кг/м²), n (%)               | 2 (2,1)              |
| Нормальная масса тела (18≤ИМТ<25 кг/м²), n (%)               | 39 (41,1)            |
| Избыточная масса тела (25≤ИМТ<30 кг/м²), n (%)               | 31 (32,6)            |
| Ожирение (ИМТ≥30 кг/м²), n (%)                               | 23 (24,2)            |
| Курение, n (%)                                               | 12 (12,6)            |
| Длительность постменопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 13,0 [5,0; 18,0]     |
| Длительность заболевания (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]   | 9,0 [3,0; 16,0]      |
| РФ+, n (%)                                                   | 81 (85,3)            |
| АЦЦП+, n (%)                                                 | 72 (81,8)            |
| DAS28, М±СО                                                  | 4,87±1,18            |
| Прием ГК, n (%)                                              | 55 (57,9)            |
| Длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]     | 3,0 [1,8; 8,0]       |
| Кумулятивная доза ГК (г), Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 6,9 [3,7; 16,4]      |
| Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)               | 33 (34,7)            |
| позвонок                                                     | 6 (6,3)              |
| периферических костей                                        | 22 (23,1)            |
| периферических костей + позвонков                            | 5 (5,3)              |
| МПК (г/см²), Ме [25-й; 75-й перцентили]                      |                      |
| L1–L4                                                        | 0,977 [0,874; 1,153] |
| ШБ                                                           | 0,765 [0,682; 0,908] |
| ПОБ                                                          | 0,826 [0,737; 0,976] |
| СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]                       | 23,0 [13,0; 16,4]    |
| СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                       | 5,2 [1,3; 12,0]      |

**Примечание:** СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды; МПК – минеральная плотность кости; ШБ – шейка бедра; ТКИ – трабекулярный костный индекс; ПОБ – проксимальный отдел бедра; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

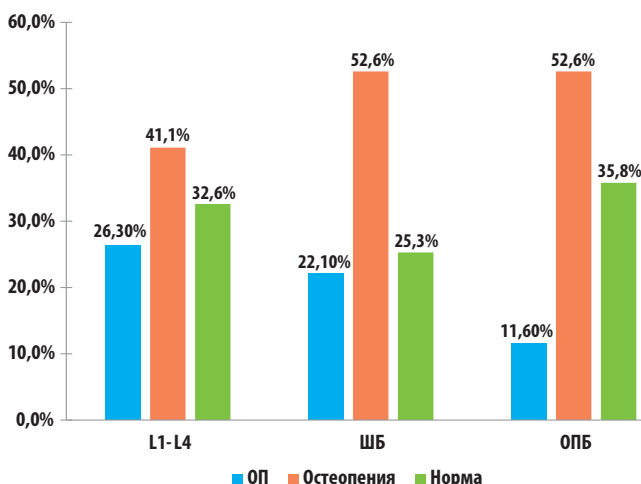


Рис. 1. Частота остеопороза (ОП) и остеопении в различных отделах скелета у женщин с ревматоидным артритом

10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов была определена для каждой женщины с использованием онлайн-калькулятора FRAX (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>; версия для России) без включения МПК шейки бедра (ШБ) (МПК–), с МПК ШБ (МПК+) и с поправкой на ТКИ (МПК + ТКИ) (<https://www.sheffield.ac.uk/TBS/CalculationTool.aspx>).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты (после проверки на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка) представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (М±СО) или медианы (Ме) и 25-го и 75-го перцентилей. Для качественных признаков представлены абсолютные (n) и относительные (%) величины. При сравнении независимых групп по количественным признакам применяли критерии Манна – Уитни и Краскелла – Уоллиса, по частотным – критерий  $\chi^2$ . Ассоциации признаков оценивали с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 62,3±8,1 года, медиана длительности постменопаузы – 13,0 [5,0; 18,0] лет, длительности РА – 9,0 [3,0; 16,0] лет. Нормальный индекс массы тела (ИМТ) был у 41,1%, недостаточная масса тела – у 2,1%, избыточная масса и ожирение – у 56,8% больных РА. Курили на момент включения в исследование 12 (12,6%) женщин.

85,3% больных были позитивны по РФ. Исследование содержания АЦЦП проведено у 88 больных, у 72 (81,8%) из них результат был положительным. Оценка по DAS28 (Disease Activity Score 28) составила в среднем 4,87±1,18 балла. Высокую активность заболевания по DAS28 имели 34 (35,8%), умеренную – 55 (57,9%), низкую – 6 (6,3%) пациентов. 57,9% больных принимали ГК; длительность РА у них составляла в среднем 3 года, кумулятивная доза ГК – 6,9 г.

Низкоэнергетические переломы отмечались у 34,7% женщин, 11 (11,6%) из них имели переломы позвонков, 27 (28,4%) – периферических костей. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

При денситометрии у 75 (78,9%) женщин выявлена сниженная МПК, в том числе ОП обнаружен у 41 (43,2%) пациентки. ОП чаще встречался в L1–L4 (26,3%), а остеопения – в обеих областях измерения ПОБ (52,6%) (рис. 1).

Нормальное значение ТКИ выявлено у 35,8%, сниженное – у 25,3%, низкое – у 38,9% больных (табл. 2).

Таблица 2. Трабекулярный костный индекс у больных ревматоидным артритом (n=95)

| Показатели                      | Значения          |
|---------------------------------|-------------------|
| ТКИ, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 1,26 [1,18; 1,37] |
| ТКИ≥1,31, n (%)                 | 34 (35,8)         |
| 1,23<ТКИ<1,31, n (%)            | 24 (25,3)         |
| ТКИ≤1,23, n (%)                 | 37 (38,9)         |

**Таблица 3.** Количество женщин с низким и высоким риском переломов в зависимости от способа подсчета FRAX

| 10-летний риск основных остеопоротических переломов | FRAX МПК–         | FRAX МПК+         | FRAX МПК + ТКИ    |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Значение, Ме [25-й; 75-й перцентили]                | 18,0 [12,0; 26,0] | 20,0 [13,0; 31,0] | 18,0 [13,0; 30,0] |
| Низкий риск, <i>n</i> (%)                           | 48 (50,5)         | 44 (46,3)         | 43 (45,3)         |
| Высокий риск, <i>n</i> (%)                          | 47 (49,5)         | 51 (53,7)         | 52 (54,7)         |

**Таблица 4.** Частота переломов в зависимости от значения трабекулярного костного индекса, *n* (%)

| Значения ТКИ     | Переломы позвонков ( <i>n</i> =11) | Переломы периферических костей ( <i>n</i> =27) | Без переломов ( <i>n</i> =62) | <i>p</i>       |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| ТКИ $\geq$ 1,31, | 1 (9,1)                            | 8 (29,6)                                       | 23 (37,1)                     | <i>p</i> >0,05 |
| 1,23<ТКИ<1,31    | 3 (27,3)                           | 4 (14,8)                                       | 20 (32,3)                     | <i>p</i> >0,05 |
| ТКИ $\leq$ 1,23  | 7 (63,6)                           | 15 (55,6)                                      | 19 (30,6)                     | <i>p</i> <0,05 |

**Примечание:** ТКИ – трабекулярный костный индекс

У лиц 60 лет и старше деградированная микроархитектоника по ТКИ встречалась статистически значимо чаще, чем у более молодых пациентов (в 51,7 и 17,1% случаев соответственно;  $p=0,001$ ). При этом продолжительность РА в этих возрастных группах существенно не различалась, и ее медиана составляла 9,0 [3,0; 17,0] и 9,5 [2,0; 7,0] лет соответственно ( $p>0,05$ ). У пациентов моложе 60 лет продолжительность постменопаузы была статистически значимо меньше, чем у больных более старшего возраста ( $p<0,01$ ). У людей с низким ТКИ кумулятивная доза ГК была статистически значимо больше, чем у пациентов с нормальным его значением (медиана 17,5 [6,1; 29,2] и 6,8 [3,8; 13,4] г соответственно;  $p<0,05$ ). По другим параметрам женщины с низким и нормальным ТКИ статистически значимо не различались.

ОП наиболее часто обнаруживался в L1–L4 у пациентов с деградированной микроархитектоникой. У больных, имевших частично деградированную костную ткань или нормальное значение ТКИ, он встречался значительно реже (в 48,6%, 25% и 2,9% случаев соответственно;  $p<0,01$ ). В то же время низкий ТКИ был выявлен у 9 (9,5%) лиц с нормальной МПК в L1–L4, а низкая МПК и нормальный ТКИ – у 1 (1,1%) человека. 3 из 9 (33,3%) больных с нормальной МПК и низким ТКИ имели переломы, включая перелом позвонка ( $n=1$ ), периферический перелом ( $n=1$ ), перелом позвонка и периферической кости ( $n=1$ ).

В группе с частично деградированной микроархитектоникой ОП диагностировался чаще, чем в группе с нормальной микроархитектоникой по ТКИ ( $p<0,05$ ). Кроме того, частота ОП в ШБ у пациентов с низким ТКИ была статистически значимо выше, чем в двух других группах (32,4%, 20,8% и 11,8% соответственно;  $p<0,05$ ). Для ПОБ различий по частоте ОП в зависимости от значения ТКИ не выявлено ( $p>0,05$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал, что ТКИ взаимосвязан с возрастом ( $r=-0,30$ ;  $p=0,003$ ), длительностью постменопаузы ( $r=-0,26$ ;  $p=0,014$ ), кумулятивной дозой ГК ( $r=-0,34$ ;  $p=0,045$ ) и МПК во всех отделах измерения: L1–L4 ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ), ШБ ( $r=0,21$ ;  $p=0,038$ ), ПОБ ( $r=0,23$ ;  $p=0,02$ ).

При определении 10-летней вероятности остеопоротических переломов с использованием калькулятора FRAX без учета МПК ШБ высокий риск выявлен у 47 (49,5%) женщин (табл. 3).

Из 48 больных, имевших низкий риск переломов по FRAX МПК–, при введении значений МПК ШБ

12 человек перешли в группу высокого риска, а после включения значений ТКИ риск в 3 случаях уменьшился до низкого. У 8 из 47 человек с высоким риском при добавлении МПК ШБ показатели FRAX стали соответствовать низкому риску. После определения ТКИ и внесения его значений в калькулятор FRAX у 7 из них был подтвержден низкий риск остеопоротических переломов, а одна женщина перешла в группу высокого риска.

Введение значения МПК ШБ и поправки на ТКИ позволило выявить дополнительно 8 человек с высоким риском основных остеопоротических переломов, а у 7 пациенток 10-летняя вероятность переломов снизилась и оказалась в зоне низкого риска. Таким образом, всего 52 (54,7%) женщины с РА имели высокий риск переломов после введения в алгоритм FRAX значения ТКИ.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие негативной связи ТКИ с показателями FRAX МПК– и FRAX МПК+ ( $r=-0,24$  и  $r=-0,21$  соответственно;  $p<0,05$ ).

У 20 (38,5%) больных с высоким риском переломов по FRAX МПК + ТКИ при денситометрии ОП по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не был выявлен ни в одной области измерения.

У больных РА с переломами в анамнезе низкие значения ТКИ выявлялись чаще, чем при отсутствии переломов ( $p<0,05$ ) (табл. 4).

У пациентов с переломами в анамнезе медиана ТКИ составила 1,230 [1,157; 1,373], без переломов – 1,270 [1,184; 1,369] ( $p>0,05$ ). Не наблюдалось статистически значимых различий ТКИ у больных с переломами позвонков и периферических костей. В то же время пациенты с периферическими переломами имели более низкие значения МПК ШБ и ПОБ, чем лица без переломов ( $p<0,05$ ). 9 из 19 (47,4%) пациентов без переломов в анамнезе и с низким ТКИ имели ОП хотя бы в одной области измерения. У 5 из них был выявлен высокий показатель 10-летнего риска переломов по FRAX МПК–, у 7 – по FRAX МПК+.

### Обсуждение

Поражение костной ткани входит в число осложнений РА. Пациенты с РА имеют больший риск ОП и переломов, чем население в целом [9]. Наиболее важным фактором, участвующим в патогенезе ОП, считается воспалительная активность заболевания. Другими хорошо известными факторами риска являются использование ГК,

менопаузальный статус, низкий ИМТ, уменьшение физической нагрузки.

Для оценки риска переломов у конкретного пациента в алгоритме FRAX используются как клинические факторы, так и величина МПК ШБ. Данный калькулятор не включает значение МПК в L1–L4, однако известно, что системное воспаление и лечение ГК приводят в первую очередь к изменениям в трабекулярной кости. В то же время существует несоответствие между низкой МПК и риском переломов, и ряд переломов наблюдается у пациентов с Т-критерием, который находится в диапазоне остеопении. Кроме того, дегенеративные процессы в позвоночнике могут ложно завышать значения МПК в этом отделе [10].

Наше исследование показало, что системный ОП встречался у 43,2% пациентов, а переломы имели 34,7%, при этом у 39,4% лиц с переломами в анамнезе Т-критерий был больше  $-2,5$  СО, т. е. эти пациенты по критериям ВОЗ не имели ОП. Аналогичные данные представлены в работе S. Bréban и соавт. [11], которая также продемонстрировала, что 27% лиц с переломами не имели ОП.

При оценке взаимосвязи между ТКИ и наличием переломов у пациентов с РА низкий индекс статистически значимо чаще выявлялся у лиц с переломами в анамнезе по сравнению с людьми без таковых. Однако ТКИ у пациентов с переломами (как позвонков, так и периферических костей) и у больных без переломов существенно не различался. В то же время Y.J. Choi и соавт. [12] показали, что пациенты с переломами позвонков имели более низкие значения ТКИ, чем лица без переломов ( $p=0,005$ ). Аналогичные данные представлены D. Kim и соавт. [13], которые выявили более низкие значения ТКИ у больных РА с переломами позвонков. Возможно, наши результаты не соответствуют данным двух цитируемых выше работ в связи с небольшим количеством в нашей выборке пациентов, имевших переломы позвонков.

Значение ТКИ позитивно коррелировало с МПК во всех отделах измерения: L1–L4 ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ), ШБ ( $r=0,21$ ;  $p=0,038$ ), ПОБ ( $r=0,23$ ;  $p=0,02$ ). В то же время D. Kim и соавт. не обнаружили ассоциации между этими параметрами [13].

Независимо от FRAX при определении только ТКИ у 38,9% пациентов с РА наблюдался высокий, а еще у 25,3% – вероятный риск переломов. ТКИ негативно коррелировал со значением риска переломов по FRAX, что было сопоставимо с результатами, которые были получены D. Kim и соавт. [13].

В работе В. Buehring и соавт. [14] установлено, что у больных с переломами позвонков сочетание низкого ТКИ с нормальной МПК позвоночника встречалось чаще, чем нормальные значения ТКИ с низкой МПК позвоночника, как при РА ( $p=0,008$ ), так и в контрольной группе ( $p=0,025$ ). В нашем исследовании 9,5% пациентов имели низкий ТКИ и нормальную МПК в L1–L4, в то время как низкая МПК и нормальные значения ТКИ отмечались лишь в 1 (1,1%) случае.

Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки, в связи с чем необходимо продолжить эту работу с включением большего количества больных как с переломами, так и без них, что позволит выделить факторы, влияющие на значение ТКИ у больных РА, а также оценить значимость ТКИ в определении риска переломов у больных РА.

### Заключение

Таким образом, с помощью DXA ОП диагностирован у 43,2%, а деградированная микроархитектоника костной ткани по ТКИ – у 38,9% женщин в постменопаузе, имеющих РА. ОП статистически значимо чаще обнаруживался в L1–L4 и ШБ у пациентов с деградированной микроархитектоникой костной ткани по ТКИ. Значение ТКИ коррелировало с возрастом, длительностью постменопаузы, кумулятивной дозой ГК и МПК во всех отделах скелета. Высокий риск переломов основных остеопоротических локализаций по FRAX выявлен у 49,5% больных РА. После введения в алгоритм FRAX значения ТКИ у 9,5% пациентов риск переломов увеличился до высокого, а у 7,4% – уменьшился до низкого. В результате общее число больных РА, имевших высокий риск переломов и нуждающихся в антиостеопоротическом лечении, составило 54,7%.

*Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы № 1021051403074-2.*

### 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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12930
- Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Høiseth A, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):420-425. doi: 10.1001/archinte.164.4.420
- Лесняк ОМ (ред.). Остеопороз: руководство для врачей. М.:ГЭОТАР-Медиа;2016. [Lesnyak OM (ed.).
- Osteoporosis: A guide for physicians. Moscow:GEOTAR-Media;2016 (In Russ.)].
- Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone*. 2015;79:259-266. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.007
- Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: An *ex vivo* study. *Osteoporos Int*. 2013;24(9):2455-2460. doi: 10.1007/s00198-013-2316-7
- Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: Analyzing



- the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):104-109. doi: 10.1007/s00223-009-9322-y
7. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734
  8. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-530. doi: 10.1002/jbmr.2176
  9. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):421-433. doi: 10.1007/s00198-010-1319-x
  10. Richards C, Leslie WD. Trabecular bone score in rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(4):81-87. doi: 10.1007/s11926-022-01062-w
  11. Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, Roux C. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2012;15(3):260-266. doi: 10.1016/j.jocd.2012.01.007
  12. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8661. doi: 10.1097/MD.00000000000008661
  13. Kim D, Cho SK, Kim JY, Choi YY, Sung YK. Association between trabecular bone score and risk factors for fractures in Korean female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):540-545. doi: 10.3109/14397595.2015.1101212
  14. Buehring B, Thomas J, Wittkämper T, Baraliakos X, Braun J. Evaluation of the trabecular bone score (TBS) in routine clinical care of patients with inflammatory rheumatic and non-inflammatory diseases: Correlation with conventional bone mineral density measurement and prevalence of vertebral fractures. *Z Rheumatol.* 2020;79(10):1067-1074. doi: 10.1007/s00393-020-00764-9

**Козырева М.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>  
**Добровольская О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>  
**Демин Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>  
**Никитинская О.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>  
**Торопцова Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

# Дифференциальная диагностика ювенильного идиопатического артрита и множественной эпифизарной дисплазии: опыт мультидисциплинарного взаимодействия

Д.В. Осипова<sup>1</sup>, Т.В. Маркова<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2,3</sup>, Е.В. Мельченко<sup>2</sup>, Т.С. Нагорнова<sup>1</sup>, И.П. Никишина<sup>4</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, С.И. Куцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России

196603, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Пушкин,

ул. Парковая, 64-68

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург,

ул. Кирочная, 41

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics 115522, Russian Federation, Moscow, Moskvorochye str., 1

<sup>2</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery 196603, Russian Federation, Saint Petersburg, Pushkin, Parkovaya str., 64-68.

Под нашим наблюдением находилось три пациента в возрасте от 7 до 13 лет с множественными эпифизарными дисплазиями (МЭД) из трех неродственных семей. Для уточнения диагноза проводились генеалогический анализ, клинический осмотр пациентов и членов семьи первой степени родства, а также оценка данных рентгенографии длинных трубчатых костей. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза МЭД 1-го и 2-го типов основывалось на результатах массового параллельного секвенирования таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии. Для уточнения молекулярно-генетического диагноза МЭД 4-го типа проводили полный анализ гена *SLC26A2* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных сформулированы ключевые направления дифференциальной диагностики МЭД и ЮИА. Показано, что существенное значение при проведении дифференциальной диагностики имеет анализ данных рентгенологического обследования пациентов.

**Ключевые слова:** множественная эпифизарная дисплазия, ювенильный артрит, скелетная дисплазия, *COMP*, *SLC26A2*, *COL9A2*

**Для цитирования:** Осипова ДВ, Маркова ТВ, Кенис ВМ, Мельченко ЕВ, Нагорнова ТС, Никишина ИП, Захарова ЕЮ, Дадали ЕЛ, Куцев СИ. Дифференциальная диагностика ювенильного идиопатического артрита и множественной эпифизарной дисплазии: опыт мультидисциплинарного взаимодействия. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):608–617.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND MULTIPLE EPIPHYSEAL DYSPLASIA: EXPERIENCE OF MULTIDISCIPLINARY INTERACTION

Darya V. Osipova<sup>1</sup>, Tatiana V. Markova<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2,3</sup>, Evgenii V. Melchenko<sup>2</sup>, Tatyana S. Nagornova<sup>1</sup>, Irina P. Nikishina<sup>4</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>1</sup>, Elena L. Dadali<sup>1</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>1</sup>

**Introduction.** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common multifactorial disease characterized by the presence of chronic inflammation in the joints, entheses and other structures of the musculoskeletal system in combination with a certain range of extraskeletal disorders. Vast variety of JIA clinical variants and the variability of the disease course make primary and differential diagnosis difficult, which often leads to a delayed start of treatment and an inadequate choice of medical therapy or, conversely, an excess of medication. In the range of differential diagnostic conditions that have similar symptoms and are manifested by severe arthralgia, gait disturbance, joint stiffness, as well as the presence of effusion and gradual progression of bone destruction mainly in the epiphyseal plate, one should remember about hereditary skeletal dysplasias, primarily from a genetically heterogeneous group of multiple epiphyseal dysplasias (MED).

**The aim of the study** — description of the clinical and genetic characteristics of three patients with various genetic variants of MED and defining approaches for their differential diagnosis with JIA.

**Materials and methods.** There were three patients from three unrelated families aged from 7 to 13 years old under our supervision. To clarify the diagnosis, a genealogical analysis, a clinical examination of patients and first-degree relatives, as well as an assessment of X-ray images of long tubular bones were carried out. Molecular genetic confirmation of the MED diagnosis types 1 and 2 was based on the results of custom panel sequencing consisting of 166 genes responsible for the development of hereditary skeletal pathology. To clarify the molecular genetic diagnosis of MED type 4, an analysis of the *SLC26A2* gene was performed using automated Sanger sequencing.

**Results.** Anamnestic, clinical, radiological, and molecular genetic characteristics of three unrelated patients with different genetic types of MED caused by variants in the *COMP*, *SLC26A2*, and *COL9A2* genes were analyzed. The first symptoms of the disease in observed patients with three different genetic variants of MED occurred at the age of 2–3 years old and were characterized by gait disturbance and climbing stairs difficulties. Gradually, these symptoms were accompanied by pain in large joints. According to the ultrasound examination of the joints, signs of synovitis were noted, as a result they were diagnosed with JIA (polyarticular variant, seronegative for rheumatoid and antinuclear factor) and immunosuppressive therapy were prescribed without significant effect. The atypical course of the JIA was the reason for additional examination of patients by an orthopedist and geneticist. Careful analysis of the large joints radiographs made it possible to suspect one of the variants of MED in our patients based on the detection of distinctive signs, which were characterized by abnormal ossification (diminished size and flattening) of the epiphyses and abnormal shape and structure of the femoral head epiphysis. Molecular genetic analysis was performed to confirm the diagnosis. As a result, a pathogenic variant of the nucleotide sequence in the *COMP* gene was detected in one of the patients, two pathogenic variants in the *SLC26A2* gene in another patient, and one pathogenic variant in the *COL9A2* gene in the third patient, which made it possible to confirm the final diagnosis of MED type 1

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41  
<sup>4</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Осипова Дарья Валерьевна, osipova.dasha2013@yandex.ru

**Contacts:** Darya Osipova, osipova.dasha2013@yandex.ru

**Поступила** 12.07.2023  
**Принята** 18.09.2023

with an autosomal dominant type of inheritance, MED type 4 with an autosomal recessive type of inheritance and MED type 2 with an autosomal dominant type of inheritance, respectively. Based on the results of our own research and analysis of the literature data, key directions for the differential diagnosis of MED and JIA were formulated. It is shown that the analysis of the X-ray images of patients is essential in differential diagnosis.

**Conclusion.** Despite the significant overlap of the clinical symptoms between JIA and MED, the key to the early diagnosis of MED is a comprehensive examination, which included genealogical analysis, features of clinical manifestations and disease course in combination with distinctive radiological signs including delayed ossification of the epiphyses of tubular bones typical for MED. However, the question remains about the probability of a combined nature of osteoarticular disorders, i. e., the possible development of JIA in patients with hereditary skeletal dysplasias which requires in-depth study in the future.

**Key words:** multiple epiphyseal dysplasia, juvenile arthritis, skeletal dysplasia, *COMP*, *SLC26A2*, *COL9A2*

**For citation:** Osipova DV, Markova TV, Kenis VM, Melchenko EV, Nagornova TS, Nikishina IP, Zakharova EYu, Dadali EL, Kutsev SI. Differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis and multiple epiphyseal dysplasia: Experience of multidisciplinary interaction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):608–617 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2023-608-617

## Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из распространенных мультифакторных ревматических заболеваний детского возраста, характеризующихся наличием хронического воспаления в суставах, энтезисах и других структурах опорно-двигательного аппарата в сочетании с определенным спектром внескелетных нарушений. Точные данные по эпидемиологии ЮИА отсутствуют; в разных странах первичная заболеваемость варьирует от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения, а распространенность — от 0,05% до 0,6% [1]. Многообразие клинических вариантов ЮИА, нашедших свое отражение в классификации ЮИА международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR, International League of Associations for Rheumatology), и вариативность течения затрудняют диагностику и дифференциальную диагностику, что нередко приводит к отсроченному началу лечения и неадекватному выбору лекарственных средств либо, напротив, к избыточности медикаментозной терапии. В круге дифференциально-диагностических состояний, имеющих сходную симптоматику и проявляющихся артралгиями, нарушением походки, ограничением движения в суставах, а также частым наличием выпота в суставах и постепенным нарастанием костной деструкции преимущественно эпифизарных зон, следует обсуждать ряд наследственных заболеваний, прежде всего множественные эпифизарные дисплазии (МЭД). МЭД — это генетически гетерогенная группа скелетных дисплазий, характеризующаяся преимущественной задержкой оссификации эпифизов трубчатых костей и в меньшей степени тел позвонков [2, 3]. Их общая распространенность в европейских странах составляет 1 на 20 000 населения [4]. Необходимость тесного мультидисциплинарного взаимодействия врачей смежных медицинских специальностей, особенно ревматологов, ортопедов и генетиков, в вопросах изучения костно-суставной патологии детского

возраста с учетом высоких рисков инвалидизации пациентов, можно отнести к числу приоритетных задач современной медицинской науки и здравоохранения. Стремительное накопление новых данных о генетических причинах и механизмах развития заболеваний, в том числе МЭД, требует постоянного повышения информированности детских ревматологов, что будет способствовать раннему распознаванию скелетных нарушений, имеющих наследственную природу.

В настоящее время известно семь генов, ответственных за возникновение МЭД [4], белковые продукты которых образуют большие макромолекулярные комплексы в хрящевом матриксе либо участвуют в модификации его белков, обеспечивая необходимые морфологические и механические свойства хряща: олигомерный белок хрящевого матрикса (ген *COMP*), матрилин-3 (ген *MATN3*),  $\alpha 1$ –3 цепи коллагена IX типа (гены *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*), сульфатный транспортер (ген *SLC26A2*) и активируемая кальцием нуклеотидаза-1 (ген *CANT1*). Первые пять генетических вариантов имеют ауто-сомно-доминантный тип наследования, тогда как *SLC26A2*-ассоциированная МЭД 4-го типа (OMIM: 226900) и *CANT1*-ассоциированная МЭД 7-го типа (OMIM: 617719) наследуются ауто-сомно-рецессивно.

Первые симптомы при разных типах МЭД, как правило, развиваются в первые два года жизни и характеризуются нарушением походки и/или артралгиями [5, 6]. Так, при *COMP*-ассоциированной МЭД 1-го типа (OMIM: 132400) первые симптомы возникают в возрасте 2–3 лет в виде нарушения походки, трудности подъема по лестнице и из горизонтального положения. Эти симптомы, а также умеренное повышение уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) часто приводят к постановке диагноза — врожденной миопатии. К 4–7 годам к этим симптомам присоединяются боли в крупных суставах, что нередко расценивается как проявление ЮИА. При *SLC26A2*-ассоциированной МЭД 4-го типа ведущими симптомами

являются прогрессирующее ограничение подвижности в суставах, чаще локтевых, тазобедренных и голеностопных в сочетании с варусным приведением стоп, а также контрактурами пястно-фаланговых суставов, при этом артралгии присоединяются в возрасте 5–9 лет [5]. Достаточно часто при отдельных генетических вариантах МЭД в пораженных суставах обнаруживаются признаки синовита, который возникает в результате хронического повреждения и дегенерации суставного гиалинового хряща, представляющего собой эрозивно-подобный хондролит [7].

Сходство клинических проявлений и наличие специфических изменений в суставах у пациентов с МЭД и ЮИА может затруднить своевременную постановку правильного диагноза, что часто приводит к назначению длительной иммуносупрессивной терапии практически без положительной динамики.

**Цель** настоящего исследования — описание клинико-генетических характеристик трех пациентов с различными генетическими вариантами множественной эпифизарной дисплазии и определение подходов к дифференциальной диагностике с ювенильным идиопатическим артритом.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились три пациента в возрасте от 7 до 13 лет из трех неродственных семей. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза МЭД 1-го и 2-го типов основывалось на результатах массового параллельного секвенирования таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии.

Выделение геномной ДНК проводилось из цельной крови с помощью набора DNAEasy (QiaGen, Германия), согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием реактивов (qubit BR, qubit HS) производителя по стандартному протоколу. Для пробоподготовки была использована методика, основанная на мультиплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК. Секвенирование таргетной панели проводилось на секвенаторе Ion Torrent S5 (Thermo Fisher Scientific, США) со средним покрытием не менее 80×; количество таргетных областей с покрытием ≥90–94%. Для аннотации выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте DNAREcommendations [8]. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Ion Torrent. Для уточнения молекулярно-генетического диагноза МЭД 4-го типа проводили полный анализ гена *SLC26A2* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v. 2.1.1. Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional v. 2021.3. Оценка патогенности и причинности генетических вариантов проводилась в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [9].

Валидация выявленных вариантов у пробандов, генотипирование сибсов и родителей проводились методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI PRISM 3500xl (Applied Biosystems, США). Последовательности праймеров подобраны согласно референсной последовательности целевых участков генов *COMP* (NM\_000095), *SLC26A2* (NM\_000112.4) и *COL9A2* (NM\_001852.4).

У родителей пробандов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

## Результаты

На основании анализа анамнестических данных, особенностей фенотипа и результатов рентгенологического исследования крупных суставов конечностей у трех пациентов с направляющим диагнозом ЮИА и отсутствием значительного положительного эффекта от проводимой противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), было заподозрено наличие различных генетических вариантов МЭД. Диагноз подтвердился благодаря проведению молекулярно-генетического анализа, в результате которого у одного из пациентов был обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *COMP*, у другого — патогенные варианты в гене *SLC26A2*, у третьего — в гене *COL9A2*, что позволило диагностировать у них МЭД 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования, МЭД 4-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования и МЭД 2-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM:600204) соответственно. Приводим описание клинико-генетических характеристик обследованных пациентов.

### Пробанд 1

Девочка, проконсультирована в возрасте 10 лет 7 месяцев по поводу жалоб родителей на нарушение походки, быструю утомляемость при ходьбе и боли в тазобедренных суставах. Родилась в браке молодых родителей, не связанных кровным родством. В семье есть еще двое здоровых младших сибсов. Беременность первая, протекала без осложнений. Роды оперативные, на сроке 38 недель по причине наличия эндопротезирования тазобедренных суставов у матери в возрасте 17 лет. Масса тела при рождении составила 3300 г (+0,15 SD), длина — 52 см (+1,91 SD), оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Раннее психомоторное развитие протекало по возрасту. Способность к самостоятельной ходьбе приобрела к возрасту 10 месяцев. В возрасте 2 лет родители отметили появление «утиной» походки и усиление поясничного лордоза, а к 5-летнему возрасту появилась быстрая утомляемость при ходьбе, трудности подъема по лестнице и из положения на корточках. К 6-летнему возрасту присоединились жалобы на боли в правом тазобедренном, левом коленном и голеностопных суставах, которые беспокоили в течение нескольких лет и стали причиной обследования у ревматолога. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) были выявлены признаки синовита коленных суставов. Результаты исследования на иммунологические маркеры, включая ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ),



были отрицательными. По совокупности клинико-анамнестических данных был диагностирован ЮИА, и в возрасте 9 лет инициирована терапия сульфасалазином с последующей сменой препарата на метотрексат в сочетании с этанерцептом. На фоне лечения практически отсутствовала положительная динамика. Анализ данных рентгенограмм и магнитно-резонансной томографии (МРТ) тазобедренных суставов показал наличие двустороннего асептического некроза головок бедренных костей, что ранее расценивалось ортопедом как подозрение на болезнь Легга — Кальве — Пертеса. Ребенок был направлен в федеральное учреждение ортопедического профиля, где было проведено полное рентгенологическое исследование, на основании которого была заподозрена МЭД 1-го типа и рекомендована консультация врача-генетика.

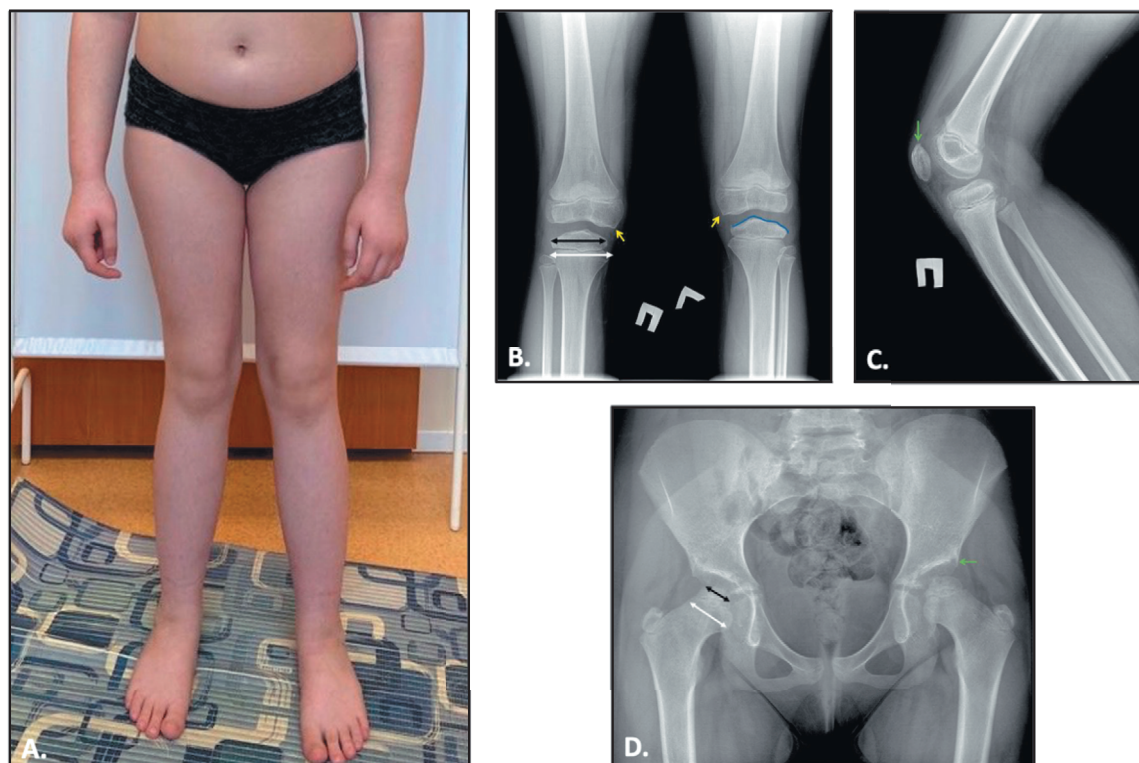
При осмотре ребенка врачом-генетиком в возрасте 10 лет 7 месяцев рост составил 144,3 см (+0,25 SD), масса тела — 43,5 кг (0 SD). Обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония, переваливающаяся походка по типу «утиной», использование приемов Говерса при подъеме с пола. Выявлено ограничение отведения и объема ротационных движений в тазобедренных суставах, поясничный гиперлордоз, вальгусная деформация коленных суставов и плоско-вальгусная установка стоп (рис. 1А).

При рентгенологическом исследовании обнаружено значительное уменьшение размеров, снижение высоты и неровность контуров эпифизов головок бедренных

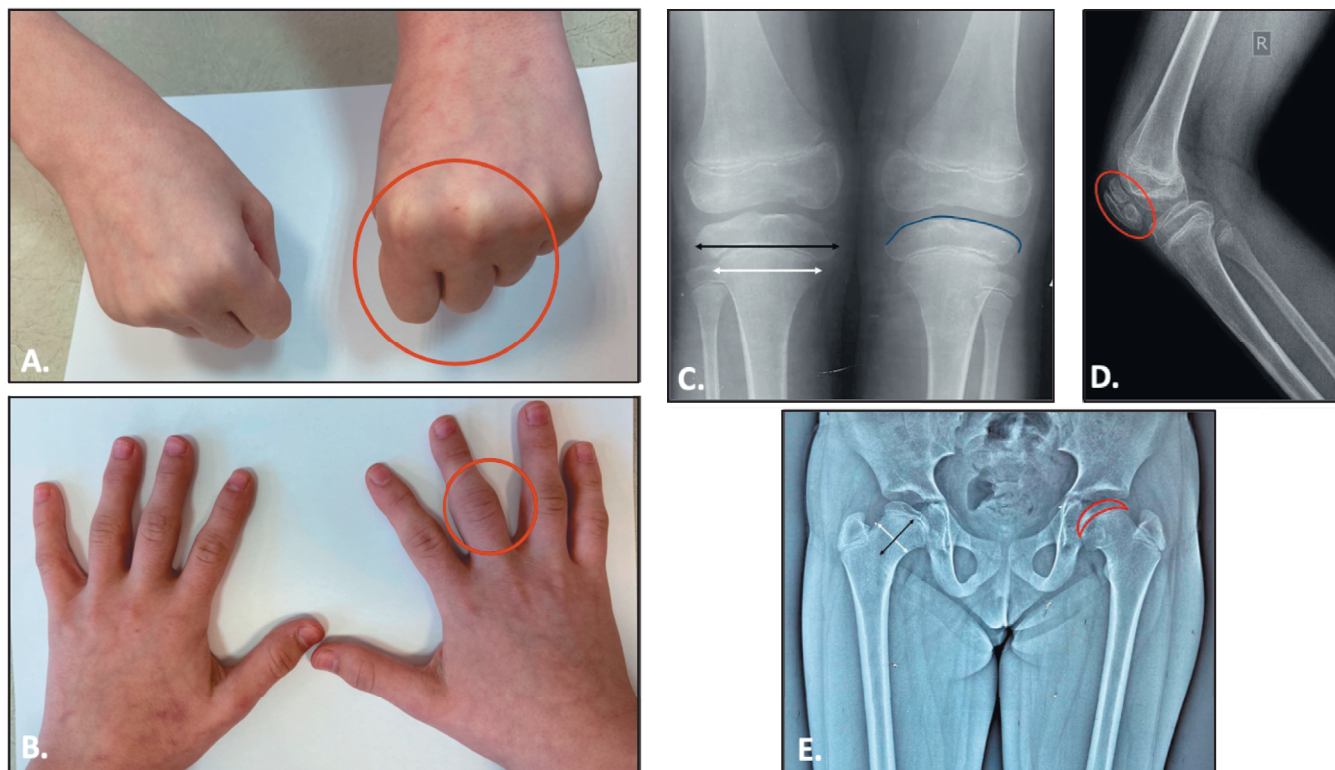
костей, выраженное уплощение эпифизов области коленных суставов (рис. 1В, С, D), что подтвердило начальные предположения о наличии у ребенка МЭД 1-го типа. В результате секвенирования таргетной панели, включающей гены, ответственные за возникновение скелетных дисплазий, обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *COMP* (NM\_000095):c.827C>G (p.Pro276Arg) в гетерозиготном состоянии, описанный ранее в базе HGMD (CM013255) как патогенный. Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру обнаруженный вариант подтвержден у ребенка и выявлен у матери пробанда в гетерозиготном состоянии. Учитывая наличие аналогичной симптоматики у матери пробанда, которой было проведено эндопротезирование тазобедренных суставов в раннем возрасте, установлен диагноз МЭД 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования.

## Пробанд 2

Девочка, осмотрена в возрасте 13 лет в связи жалобами на нарушение походки, ограничение разгибания в локтевых суставах и боли в проксимальном межфаланговом суставе III пальца правой кисти. Родилась от первой физиологической беременности, первых родов в срок, с массой тела 3650 г (+0,98 SD), длиной 51 см (+1,37 SD). Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. В течение первых лет жизни родители стали замечать



**Рис. 1.** Внешний вид и рентгенологическая картина тазобедренных и коленных суставов пробанда с множественной эпифизарной дисплазией 1-го типа: А — фото нижних конечностей, вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная установка стоп; В, С — рентгенограммы коленных суставов в прямой и боковой проекциях: В — неравномерная оссификация дистальных эпифизов бедренных костей с формированием «зубцов» (желтые стрелки), уменьшение ширины эпифиза большеберцовой кости (черная стрелка) по отношению к ширине метафиза (белая стрелка), неровные контуры оссифицированной части эпифиза большеберцовой кости (синяя линия); С — дополнительные точки и неравномерность оссификации надколенника (зеленая стрелка); D — рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции: уменьшение размера проксимального эпифиза бедренной кости (черная стрелка) по отношению к метафизу — шейке бедренной кости (белая стрелка), задержка оссификации наружных отделов вертлужной впадины (зеленая стрелка)



**Рис. 2.** Внешний вид кистей и рентгенологическая картина тазобедренных и коленных суставов пробанда с множественной эпифизарной дисплазией 4-го типа: А – ограничение сгибания II пястно-фалангового сустава; В – припухлость в области проксимального межфалангового сустава III пальца правой кисти; С, D – рентгенограммы коленных суставов в прямой и боковой проекциях: С – увеличение ширины эпифизов большеберцовых костей (черная стрелка) по отношению к ширине метафиза (белая стрелка), сглаженность контура оссифицированной части эпифиза большеберцовой кости (синяя линия); D – специфический паттерн оссификации надколенника – «двухслойный» надколенник (красная линия); E – рентгенограмма тазобедренных суставов пациента в прямой проекции: шеечная соха vara (soxa breva) – уменьшение длины шейки бедренной кости (черная стрелка) по отношению к ее ширине (белая стрелка), полулунный контур эпифиза бедренной кости (красная линия)

переваливающуюся «утиную» походку, вальгусную деформацию нижних конечностей. В возрасте 7 лет появились боли в области тазобедренных суставов при ходьбе. Девочка отказывалась ходить, быстро уставала. Позже родители заметили контрактуры локтевых суставов, ограничение разгибания в коленных суставах при ходьбе. В возрасте 12 лет появилась боль и припухлость в III межфаланговом суставе правой кисти. Ортопедом по данным рентгенологического исследования была заподозрена МЭД. Однако по результатам обследования у ревматолога был диагностирован ювенильный полиартрит, серонегативный. При компьютерной томографии (КТ) обнаружены признаки синовита проксимального межфалангового сустава III пальца правой кисти, локтевых суставов, а при УЗИ – признаки синовита локтевых, правого голеностопного сустава, пястно-фаланговых суставов обеих кистей. На фоне проводимой терапии метотрексатом положительная динамика практически отсутствовала, сохранялось значительное ограничение объема движений во всех суставах.

При осмотре ребенка рост составил 149,4 см (–1,0 SD), масса тела – 45,9 кг (0 SD). Обращали на себя внимание сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов, кифосколиоз грудного отдела позвоночника и наклон туловища вперед в вертикальном положении. Выявлено ограничение отведения и объема ротационных движений в тазобедренных суставах, латеральное смещение надколенников и приведение стоп. При попытке

сжать пальцы в кулак выявлялось резкое ограничение сгибания во II пястно-фаланговом суставе (рис. 2А). Отмечалось также утолщение проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей и болезненная припухлость в проксимальном межфаланговом суставе III пальца правой кисти (рис. 2В).

При рентгенологическом исследовании тазобедренных суставов обнаружено уменьшение шеечно-диафизарного угла (soxa vara) и укорочение шейки бедра (soxa breva), полулунная форма эпифизов головок бедренных костей за счет их резкого уплощения (рис. 2Е). На рентгенограмме коленных суставов в боковой проекции выявлен специфический признак – «двухслойный» надколенник (рис. 2D).

По совокупности клинико-рентгенологических данных ребенка было заподозрено наличие МЭД 4-го типа и назначено секвенирование нуклеотидной последовательности гена *SLC26A2* по Сэнгеру. В результате исследования у пробанда обнаружены два варианта в гене *SLC26A2* (NM\_000112.4): в интроне 1 – с.-26+2Т>С и в экзоне 3 – с.835С>Т (р.Arg279Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии, – которые ранее уже были описаны как патогенные в базе HGMD: (CS992255) и (CM960498) соответственно. У родителей пробанда эти нуклеотидные варианты выявлены в гетерозиготном состоянии: у отца – с.-26+2Т>С, у матери – с.835С>Т (р.Arg279Trp), – что позволило подтвердить диагноз МЭД 4-го типа с аутосомно-рецессивным наследованием.

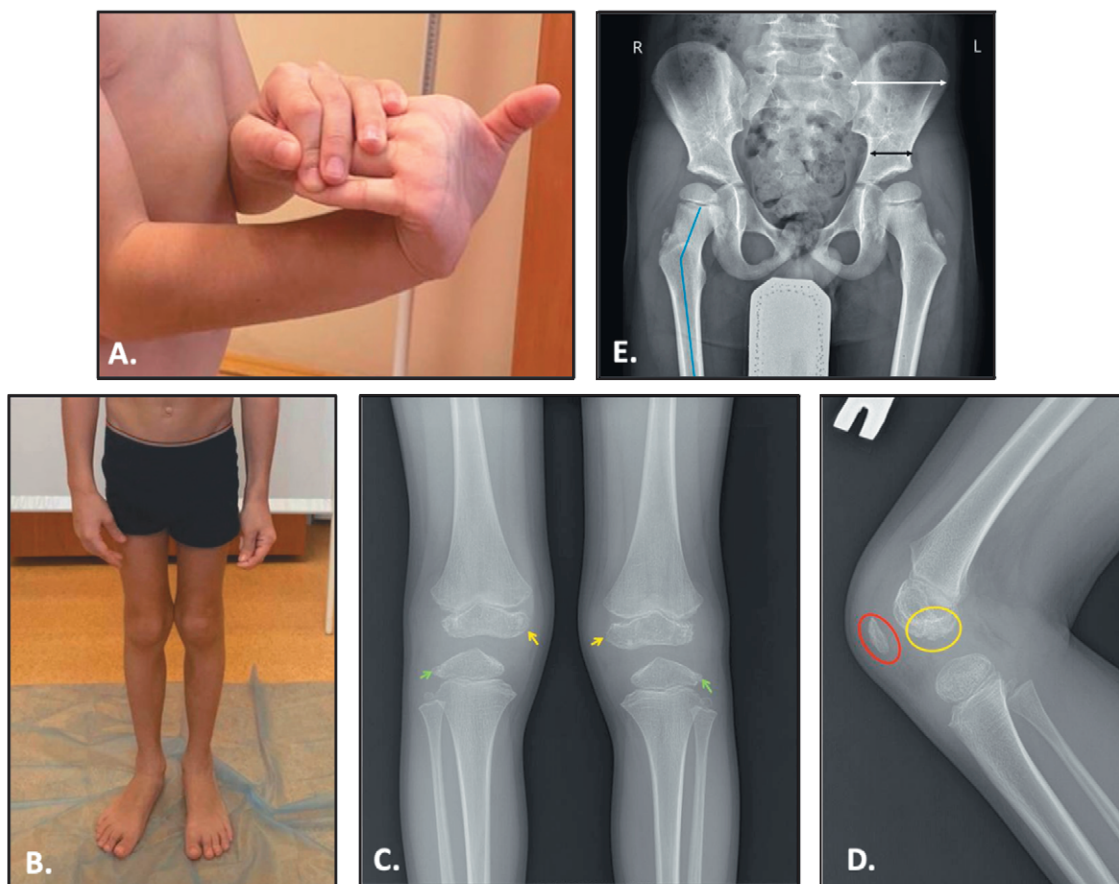


### Пробанд 3

Мальчик в возрасте 7 лет 10 мес., предъявляющий жалобы на боли в коленных и голеностопных суставах, нарастающие к концу дня, повышенную утомляемость при ходьбе и утреннюю скованность в суставах нижних конечностей. У пробанда есть здоровый сибс. Семейный анамнез отягощен по материнской линии: мать пробанда невысокого роста – 150 см, страдает двусторонним коксартрозом и гонартрозом, бабушка имеет выраженную вальгусную деформацию нижних конечностей и боли в коленных суставах. Ребенок родился от второй беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных родов, с массой тела 3250 г (–0,1 SD), длиной 50 см (+0,43 SD). Раннее психомоторное развитие протекало по возрасту. В возрасте 3 лет ребенок начал испытывать трудности при подъеме с пола, родители стали замечать, что он не мог встать после игры в песочнице, появились боли в коленных и голеностопных суставах. Ревматологом был диагностирован ЮИА без признаков активного воспаления. На фоне проводимого лечения нестероидными противовоспалительными препаратами в сочетании с курсами физиотерапии продолжали беспокоить боли в коленных суставах. Учитывая также жалобы

на сохраняющиеся симптомы мышечной слабости у ребенка, неврологом для исключения миопатии было назначено исследование уровня КФК, который соответствовал норме (108,6 Ед/л). В возрасте 5 лет после повторного обследования в стационаре по данным МРТ коленных, тазобедренных и голеностопных суставов были выявлены признаки двустороннего экссудативного синовита и начата терапия метотрексатом, а в течение последнего года получал этанерцепт. Отсутствие лабораторной активности, ответа на стандартную противоревматическую терапию и ГИБП явились поводом для проведения дифференциальной диагностики между ЮИА и МЭД, в связи с чем ребенок проконсультирован ортопедом федерального центра, где по типичной рентгенологической картине высказано предположение о наличии одного из генетических вариантов МЭД.

При осмотре ребенка в возрасте 7 лет 10 месяцев рост составил 117,5 см (–1,64 SD), масса тела – 18,7 кг (–2,25 SD). Пробанд астенического телосложения, с дефицитом массы тела. Обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония, гипермобильность суставов, использование приемов Говерса при подъеме с пола, нарушение осанки и плоско-вальгусная установка стоп (рис. 3А, В).



**Рис. 3.** Внешний вид и рентгенологическая картина тазобедренных и коленных суставов пробанда с множественной эпифизарной дисплазией 2-го типа: А – гипермобильность суставов кистей; В – фото нижних конечностей, плоско-вальгусная установка стоп; С, D – рентгенограмма коленных суставов в прямой и боковой проекциях: С – неравномерная оссификация эпифизов бедренных (желтые стрелки) и большеберцовых (зеленые стрелки) костей; D – задержка оссификации надколенника (красная линия), неравномерность оссификации мыщелков бедренных костей (желтая линия); Е – рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции: увеличение шеечно-диафизарного угла – соха valga (синяя линия), уменьшение ширины крыла подвздошной кости (белая стрелка) по отношению к ее перешейку (черная стрелка)

При рентгенологическом исследовании тазобедренных суставов в прямой проекции обнаружено увеличение шеечно-диафизарного угла (соха valga) без существенных признаков эпифизарной дисплазии головок бедренных костей (рис. 3Е). На рентгенограммах коленных суставов выявлено уменьшение высоты эпифизов бедренных и большеберцовых костей с формированием «холмообразного» неровного полициклического контура (рис. 3С), а в боковой проекции — уменьшение размера и неоднородность структуры надколенника (рис. 3D).

Выявленные изменения были характерны для одного из генетических вариантов МЭД с аутосомно-доминантным типом наследования. В результате секвенирования таргетной панели генов, ответственных за развитие наследственных скелетных дисплазий, обнаружен синонимичный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена *COL9A2* (NM\_001852.4): с.186G>A (p.Pro62Pro) в гетерозиготном состоянии, описанный ранее в базе мутаций HGMD как патогенный (CS991357). Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру обнаруженный вариант был подтвержден у ребенка и выявлен у матери в гетерозиготном состоянии, что явилось основанием для установления диагноза МЭД 2-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования.

### Обсуждение

Вопросы дифференциальной диагностики ЮИА с группой наследственных заболеваний костно-суставной системы у детей не теряют своей актуальности, несмотря на несомненный прогресс медицинской науки в области как ревматологии, так и генетики. Гетерогенность ЮИА с многообразием клинических вариантов, далеко не всегда сопровождающихся манифестной лабораторной активностью и выраженными сдвигами острофазовых показателей, обуславливает значительные трудности проведения дифференциальной диагностики ЮИА и МЭД. В статье представлено три клинических наблюдения пациентов детского возраста с признаками деструктивной полиартропатии, выраженными болями, нарушением функции ходьбы, ограничением подвижности суставов в сочетании с выявленными с помощью лучевых методов исследования синовиальными безлабораторных признаков воспаления, у которых был диагностирован ЮИА и отмечалась резистентность к проводимой терапии. В результате проведения генеалогического анализа, учета анамнестических данных, особенностей фенотипических проявлений и результатов рентгенологического исследования заподозрено наличие у пациентов различных вариантов МЭД. Это предположение подтвердилось при проведении молекулярно-генетического анализа, в результате которого были обнаружены патогенные варианты в генах *COMP* и *COL9A2* в гетерозиготном состоянии и в гене *SLC26A2* в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило установить диагноз МЭД 1-го, 2-го и 4-го типов соответственно.

Ген *COMP* локализован на хромосоме 19p13.11. Его белковый продукт является пентамерным гликопротеином экстрацеллюлярного матрикса, входящим в состав хрящей, связок и мышц [6]. Его уникальная структура стимулирует процесс фибрилlogenеза путем образования макромолекулярной сети с другими белками, такими как коллаген I, II и IX типов, матрилин-3, агрекан и фибронектин,

что обеспечивает раннюю ассоциацию и организацию коллагеновых фибрилл во внеклеточном хрящевом матриксе [10] и помогает осуществлять связь мышцы с ее сухожилием [11]. Большинство описанных в литературе случаев МЭД 1-го типа ассоциировано с миссенс-вариантами, локализованными в Т3-повторах кальмодулинового белкового домена: на их долю приходится 85% всех обнаруженных патогенных вариантов [3]. Вариант с.827C>G (p.Pro276Arg), обнаруженный у первого пробанда, локализован в первом Т3-повторе белка *COMP* и был неоднократно описан в литературе у пациентов с МЭД 1-го типа [6, 12, 13]. Открытие таргетной терапевтической мишени MID1/mTORC1 позволило исследователям начать поиски эффективной терапии, способной уменьшить стресс эндоплазматического ретикулума [4] и активировать процессы деградации мутантного белка в ростовой пластинке хряща. Так, было показано, что у мышей с индуцированной мутацией в гене *COMP*, получавших лечение ресвератролом, снижалось внутриклеточное накопление мутантного белка, что приводило к уменьшению воспаления и гибели хондроцитов, в результате нормализации проведения сигнала по пути MID1/mTORC1, что в конечном итоге привело к усилению пролиферации хондроцитов и увеличению длины конечностей у мышей с мутацией в гене *COMP*. Таким образом, препарат ресвератрол рассматривается в качестве потенциального средства, позволяющего уменьшить гибель хондроцитов и смягчить клиническое течение при так называемых COMPопатиях [14]. Стоит отметить, что необходимо проведение качественных рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов, так как данные экспериментальных работ не позволяют нам однозначно оценить эффективность препарата и экстраполировать полученные результаты на реальную клиническую практику.

Первые клинические проявления МЭД 1-го типа возникают уже в раннем детском возрасте и характеризуются задержкой темпов моторного развития, переваливающейся «утиной» походкой, быстрой утомляемостью при ходьбе, трудностями подъема по лестнице и с пола, что в сочетании с мышечной гипотонией, слабостью связочного аппарата, приводящей к гипермобильности суставов, и нерезко выраженным повышением уровня активности КФК часто приводит к ошибочной диагностике миопатии, в связи с чем пациенты длительное время наблюдаются у неврологов [6, 15]. Однако спустя несколько лет к указанным симптомам присоединяются боли в тазобедренных суставах, часто в сочетании с рентгенологическими признаками болезни Легга — Кальве — Пертеса. Боли в коленных суставах, которые сопровождаются признаками синовиита, на начальном этапе расцениваются как проявления ЮИА. Это становится причиной направления таких пациентов к ревматологам и обуславливает назначение противоречивой терапии.

Похожее клиническое течение, манифестирующее с симптомов миопатии, встречается и при наиболее редких COL9-ассоциированных формах МЭД. Коллаген IX типа является членом семейства фибрилл-ассоциированных коллагенов с прерывающимися тройными спиралями. Считается, что коллаген IX типа связывается с поверхностью фибрилл коллагена II/XI типа и протеогликанами во внеклеточном хрящевом матриксе, участвуя в процессе их организации и обеспечивая необходимые морфологические свойства хряща [4, 16].



Как при МЭД 1-го типа, диагностированной у первого пробанда, так и при МЭД 2-го типа, выявленной у третьего пробанда, симптомы миопатии являлись следствием тендопатии, а гипермобильность суставов была обусловлена структурными нарушениями в области мышечно-сухожильных сочленений, что было показано К.А. Pir6g и соавт. [15] на экспериментальной мышинной модели. Существует предположение, что такая ограниченная локализация патологических изменений связана с преимущественной экспрессией гена *COMP* и генов коллагена IX типа в мышечно-сухожильном сочленении [17]. Однако миопатия не является постоянным признаком МЭД, ассоциированной с мутациями в гене *COMP* или в генах коллагена IX типа, что говорит о существовании значительной меж- и внутрисемейной изменчивости клинических признаков.

Так, синонимичная замена с.186G>A (p.Pro62Pro), обнаруженная в гене *COL9A2* у третьего пробанда в нашей выборке, была ранее описана G.C. Jackson и соавт. [17] у 5 членов одной семьи из трех поколений. Первые признаки миопатии, обнаруженные у пациента, впервые обратившегося на прием в возрасте 9 лет, манифестировали в 3 года и проявлялись изменением походки по типу «утиной», использованием приемов Говерса и трудностями поднятия ног при беге. К 9 годам присоединились жалобы на боли в коленных и голеностопных суставах, что согласуется с клинической картиной МЭД 2-го типа, наблюдавшейся у нашего пробанда. Обращает внимание, что сибсы пробанда не предъявляли похожих жалоб, но у большинства членов этой семьи в пубертатном возрасте был диагностирован рассекающий остеохондрит различной локализации. У наблюдаемого нами пробанда при использовании инструментальных методов визуализации не были обнаружены признаки рассекающего остеохондрита, что не исключает его развития в более позднем возрасте.

В свою очередь клиническое течение МЭД, обусловленной мутациями в гене *SLC26A2*, совершенно отличается от других типов, что позволяет с легкостью дифференцировать ее с другими формами МЭД. Впервые ген *SLC26A2* был картирован J. Hästbacka и соавт. [18] в 1994 г. в районе хромосомы 5q32. Его белковый продукт является трансмембранным переносчиком в хондроциты ионов сульфата, который участвует в сульфатировании протеогликанов хрящевого матрикса, регулируя процесс их эндохондральной оссификации [19].

Развитие МЭД 4-го типа у второго пробанда было обусловлено вариантами с.-26+2T>C и с.835C>T (p.Arg279Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SLC26A2*. Известно, что аминокислотная замена p.Arg279Trp наиболее часто встречается у пациентов с МЭД 4-го типа в европейской популяции и обнаруживается в 1/3 аллелей [20].

Первые клинические симптомы МЭД 4-го типа характеризуются нарушением походки, болью в тазобедренных и коленных суставах, в ряде случаев — дисплазией тазобедренных суставов и врожденной косолапостью. По мере прогрессирования заболевания у всех больных развиваются контрактуры крупных суставов и второго пястно-фалангового сустава, что является отличительным признаком этого варианта МЭД [5, 21]. Вместе с тем характер поражения кистей с некоторой асимметричностью изменений с ревматологической точки зрения не исключает возможности сочетания МЭД с ЮИА.

Таким образом, важнейшим симптомом, объединяющим всех пациентов с МЭД и значительно ограничивающим их функциональную активность, является раннее развитие деструктивного поражения суставов, обусловленного аномальной оссификацией эпифизов и имитирующего «ревматоидоподобный» характер изменений. Сходство клинических симптомов МЭД и ЮИА, прогрессирующая с возрастом деструкция суставов в сочетании с синовитами значительно затрудняют постановку правильного диагноза и зачастую приводят к назначению противоревматической иммуносупрессивной терапии, которая практически не достигает успеха. Наш собственный опыт и обобщение данных литературы позволили выделить ряд ключевых признаков, которые необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики этих двух групп заболеваний [1, 5, 6]:

1. Наличие острой манифестации у значительной части пациентов с ЮИА, особенно при системном варианте, в сочетании с экстраартикулярными симптомами воспаления (повышение температуры, лимфаденит, серозиты и т. д.), что практически никогда не встречается у пациентов с МЭД.

2. Утренняя скованность и клинически манифестная припухлость суставов более характерны для ЮИА, чем для МЭД.

3. Значительные сдвиги острофазовых показателей, в первую очередь высокий уровень С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, преимущественно наблюдаются при ЮИА, хотя их отсутствие не исключает первично-воспалительного характера поражения суставов.

4. Такие иммунологические маркеры, как РФ и АНФ выявляются у части (далеко не у всех) пациентов с ЮИА и не выявляются у пациентов с МЭД.

5. Наличие внескелетных проявлений, например, увеита, характерно для ЮИА и не встречается у пациентов с МЭД.

6. Сколиоз, поясничный лордоз и осевая деформация нижних конечностей значительно чаще наблюдаются у пациентов с МЭД и отмечаются лишь у единичных больных ЮИА (только при наличии тяжелого деструктивного коксита).

7. При некоторых генетических вариантах МЭД на начальных стадиях заболевания отмечаются типичные миопатические симптомы, что в совокупности с нерезко выраженным повышением уровня КФК приводит к диагностике врожденной миопатии.

8. Отсутствие эффекта от противоревматической, преимущественно иммуносупрессивной, терапии характерно для МЭД. При этом симптом-модифицирующий эффект, например, нестероидных противовоспалительных препаратов или ГИБП, может оказывать положительное влияние на проявление вторичных синовитов, а возможно, косвенным образом, — и на выраженность деструкции суставов.

Отдельное внимание необходимо уделить рентгенологическим проявлениям МЭД, которые служат информативными критериями на всех этапах дифференциальной диагностики. Так, при МЭД 1-го типа уже в возрасте 2–3 лет можно обнаружить задержку оссификации эпифизов в области тазобедренных суставов, характеризующуюся уменьшением их размеров с формированием так называемых «мини»-эпифизов. В меньшей степени поражаются эпифизы коленных суставов, что также проявляется их уменьшением,

а на поздних стадиях — уплощением и деформацией [6]. В то же время для МЭД 4-го типа характерно постепенное уменьшение высоты эпифизов головок бедренных костей, что придает им полулунную или грибовидную форму [5]. При редких COL9-ассоциированных МЭД патологическая оссификация эпифизов в большей степени затрагивает коленные суставы, что проявляется уменьшением высоты эпифизов дистальных бедренных и проксимальных большеберцовых костей с формированием «холмообразного» неровного контура и клинически характеризуется манифестацией артралгий, обусловленных ранним развитием остеоартрита, в первую очередь в области коленных суставов [22]. Характерным признаком МЭД 4-го типа, позволяющим дифференцировать ее от других вариантов, является «двухслойный» надколенник, наличие которого можно обнаружить на рентгенограммах коленных суставов в боковой проекции [5, 22].

Нами были выделены наиболее яркие рентгенологические признаки, характерные для МЭД и ЮИА, которые могут помочь специалистам в дифференциальной диагностике этих двух болезней (табл. 1).

**Таблица 1.** Рентгенологические признаки множественной эпифизарной дисплазии и ювенильного идиопатического артрита

| № | МЭД [5, 6, 21]                                                                                   | ЮИА [1, 7]                                                            |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 1 | Генерализованная задержка оссификации эпифизов                                                   | Разрастание метаэпифизов и остеопороз суставов в дебюте заболевания   |
| 2 | Симметричная деформация и уплощение эпифизов: мини-эпифизы; полулунные, грибовидные эпифизы      | Развитие дистрофических и эрозивных изменений костно-хрящевой ткани   |
| 3 | Задержка костного возраста                                                                       | Опережение костного возраста                                          |
| 4 | Дегенеративный процесс преимущественно локализован в крупных суставах, несущих основную нагрузку | Превалируют деструктивные изменения суставов воспалительной этиологии |
| 5 | «Двухслойный» надколенник <sup>1</sup>                                                           | Практически любой локализации (отсутствует закономерность поражения)  |
| 6 | Дистрофический спондилолистез на уровне L5–S1 позвонков к 10–12 годам <sup>2</sup>               |                                                                       |

**Примечание:** МЭД — множественная эпифизарная дисплазия; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; <sup>1</sup> — характерный признак для МЭД 4-го типа, реже встречается при МЭД 2-го типа; <sup>2</sup> — встречается при МЭД 4-го типа

Безусловно, значительную помощь в проведении дифференциальной диагностики, помимо анамнестических данных, могут оказать результаты проведения генеалогического

анализа, а также обследования родственников пациента первой и, при необходимости, второй степени родства. Так, в процессе консультирования семьи пробандов 1 и 3 симптомы МЭД, сходные с таковыми у пораженных детей, удалось выявить у их матерей, что позволило, во-первых, предположить диагноз наследственного заболевания, а во-вторых, установить тип его наследования после проведения молекулярно-генетического анализа.

## Заключение

Несмотря на значительное сходство клинических признаков ЮИА и МЭД, ключом к диагностике является совокупность комплексной оценки данных анамнеза, генеалогического анализа, особенностей клинических проявлений и течения заболевания, а также наличие специфических рентгенологических признаков задержки оссификации эпифизов трубчатых костей, регистрируемых с раннего детского возраста. Это диктует необходимость у всех пациентов с предполагаемым диагнозом ЮИА и отсутствием значительного положительного эффекта от проводимой противоревматической терапии провести тщательную оценку рентгенограмм для обнаружения признаков поражения эпифизов, типичных для МЭД. Подтверждение диагноза МЭД 4-го типа проводится методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру гена *SLC26A2*, а для диагностики других вариантов МЭД следует использовать методы секвенирования таргетной панели генов или полное секвенирование экзозема. За пределами настоящего исследования остается вопрос о возможности существования сочетанной природы костно-суставных нарушений, т. е. развития ЮИА у пациентов с генетическими заболеваниями костно-суставного аппарата. Наличие у пациентов с МЭД достоверных клинико-инструментальных признаков синовита, с одной стороны, обуславливает правомочность такого предположения, а с другой стороны, не исключает возможности «воспалительного фенотипа» МЭД, что требует углубленного изучения в ходе дальнейших исследований.

## 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. Ассоциация детских ревматологов. Клинические рекомендации. Юношеский артрит. 2017;1–116. [Association of Pediatric Rheumatologists. Clinical recommendations. Juvenile arthritis. 2017;1–116 (In Russ.)].
2. Mortier GR, Chapman K, Leroy JL, Briggs MD. Clinical and radiographic features of multiple epiphyseal dysplasia not linked to the COMP or type IX collagen genes. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(8):606–612. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200690.
3. Anthony S, Munk R, Skakun W, Masini M. Multiple epiphyseal dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(3):164–172. doi: 10.5435/JAAOS-D-13-00173
4. Dennis EP, Greenhalgh-Maychell PL, Briggs MD. Multiple epiphyseal dysplasia and related disorders: Molecular genetics, disease mechanisms, and therapeutic avenues. *Dev Dyn.* 2021;250(3):345–359. doi: 10.1002/dvdy.221
5. Markova T, Kenis V, Melchenko E, Alieva A, Nagornova T, Orlova A, et al. Clinical and genetic characteristics of multiple epiphyseal dysplasia type 4. *Genes (Basel).* 2022;13(9):1512. doi: 10.3390/genes13091512
6. Маркова ТВ, Кенис ВМ, Никитин СС, Мельченко ЕВ, Нагорнова ТС, Осипова ДВ, и др. Дифференциальная диагностика миопатии и множественной эпифизарной

- дисплазии, обусловленной мутациями в гене COMP, в детском возрасте. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(2):37-46. [Markova TV, Kenis VM, Nikitin SS, Melchenko EV, Nagornova TS, Osipova DV, et al. Differential diagnosis of myopathy and multiple epiphyseal dysplasia caused by mutations in the COMP gene in children. *Neuromuscular Diseases*. 2022;12(2):37-46 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-37-46
7. Kozhevnikov A, Pozdeeva NA, Melchenko EV, Konev M, Kenis VM, Afonichev KA, et al. Recessive multiple epiphyseal dysplasia in differential diagnosis of juvenile arthritis. *Proceedings of the 25th European Paediatric Rheumatology Congress (PREs 2018)*. *Paediatric Rheumatology*. 2018;16(Suppl 2):61.
  8. DNAREcommendations. Version 2.15.11. URL: <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> (Accessed: 23th October 2023).
  9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30
  10. Halász K, Kassner A, Mörgelin M, Heinegård D. COMP acts as a catalyst in collagen fibrillogenesis. *J Biol Chem*. 2007;282(43):31166-31173. doi: 10.1074/jbc.M705735200
  11. Tan K, Duquette M, Joachimiak A, Lawler J. The crystal structure of the signature domain of cartilage oligomeric matrix protein: implications for collagen, glycosaminoglycan and integrin binding. *FASEB J*. 2009;23(8):2490-2501. doi: 10.1096/fj.08-128090
  12. Chen TL, Posey KL, Hecht JT, Vertel BM. COMP mutations: Domain-dependent relationship between abnormal chondrocyte trafficking and clinical PSACH and MED phenotypes. *J Cell Biochem*. 2008;103(3):778-787. doi: 10.1002/jcb.21445
  13. Czarny-Ratajczak M, Lohiniva J, Rogala P, Kozłowski K, Perälä M, Carter L, et al. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: Further evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2001;69(5):969-980. doi: 10.1086/324023
  14. Posey KL, Coustry F, Veerisetty AC, Hossain MG, Gambello MJ, Hecht JT. Novel mTORC1 mechanism suggests therapeutic targets for COMPopathies. *Am J Pathol*. 2019;189(1):132-146. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.09.008
  15. Piróg KA, Briggs MD. Skeletal dysplasias associated with mild myopathy – A clinical and molecular review. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:686457. doi: 10.1155/2010/686457
  16. Bönnemann CG, Cox GF, Shapiro F, Wu JJ, Feener CA, Thompson TG, et al. A mutation in the alpha 3 chain of type IX collagen causes autosomal dominant multiple epiphyseal dysplasia with mild myopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(3):1212-1217. doi: 10.1073/pnas.97.3.1212
  17. Jackson GC, Marcus-Soekarman D, Stolte-Dijkstra I, Verrips A, Taylor JA, Briggs MD. Type IX collagen gene mutations can result in multiple epiphyseal dysplasia that is associated with osteochondritis dissecans and a mild myopathy. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):863-869. doi: 10.1002/ajmg.a.33240
  18. Hästbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, Clines G, Reeve-Daly MP, Daly M, et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell*. 1994;78(6):1073-1087. doi: 10.1016/0092-8674(94)90281-x
  19. Härkönen H, Loid P, Mäkitie O. SLC26A2-associated diastrophic dysplasia and rMED-clinical features in affected finnish children and review of the literature. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):714. doi: 10.3390/genes12050714
  20. Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance. *Hum Mutat*. 2001;17(3):159-171. doi: 10.1002/humu.1
  21. Unger S, Bonafé L, Superti-Furga A. Multiple epiphyseal dysplasia: Clinical and radiographic features, differential diagnosis and molecular basis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):19-32. doi: 10.1016/j.berh.2007.11.009
  22. Unger SL, Briggs MD, Holden P, Zabel B, Ala-Kokko L, Paassilta P, et al. Multiple epiphyseal dysplasia: Radiographic abnormalities correlated with genotype. *Pediatr Radiol*. 2001;31(1):10-18. doi: 10.1007/s002470000362

Осипова Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>

Маркова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Кенис В.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

Мельченко Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>

Нагорнова Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Захарова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Дадали Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Куцев С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

# Анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом: данные ретроспективного исследования

А.О. Дубинин, А.Э. Храмов, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, Е.И. Бялик

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

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

Контакты: Дубинин Алексей Олегович,  
dr.dubinin@mail.ru  
Contacts: Alexsey Dubinin,  
dr.dubinin@mail.ru

Поступила 04.09.2023  
Принята 18.09.2023

Коксит относится к внеаксиальным проявлениям анкилозирующего спондилита (АС) и рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, который может играть значимую роль в развитии функциональных ограничений.

**Цель исследования** — оценить функциональное состояние тазобедренных суставов (ТБС) до проведения тотального эндопротезирования (ТЭ) тазобедренных суставов у больных анкилозирующим спондилитом.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование было включено 170 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2020 г. Всем пациентам в плановом порядке выполнено ТЭ ТБС. Большинство из них (80,6%) — лица мужского пола. Возраст больных составил в среднем  $38,1 \pm 11,3$  года, продолжительность болезни с момента появления первых симптомов —  $17,0 \pm 8,5$  года, длительность боли в ТБС до проведения ТЭ ТБС —  $7,4 \pm 4,8$  года. Инвалидность была установлена в 80% случаев: в 14,1% — 1-я группа, в 50% — 2-я группа, в 15,9% — 3-я группа. Не работали вследствие заболевания 64% больных. Предоперационное функциональное состояние ТБС определяли с помощью модифицированной шкалы Харриса.

**Результаты и обсуждение.** Суммарный счет Харриса до операции составлял в среднем  $38,0 \pm 15,4$  балла, оценка боли —  $15,6 \pm 8,4$  балла. У подавляющего большинства (82,9%) пациентов она колебалась в пределах 10–20 баллов («сильная» и «умеренная постоянно»). Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале —  $72,3 \pm 14,0$  мм. Медиана выраженности хромоты в ТБС — 5 [0; 5] баллов. Хромота отсутствовала у 2,4% пациентов, в 42,9% случаев она была умеренной, еще в 42,9% — сильной, в 11,8% — легкой. В дополнительной опоре нуждалось большинство больных (69,4%). Чаще требовались один (29,4%) или два (26,5%) костыля. Не было потребности в дополнительной опоре у 30,6% пациентов. В 68,8% случаев имелись различной степени выраженности ограничения при ходьбе на расстояние. Подъем по лестнице вызывал сложности у 167 (98,2%) больных, только 3 (1,8%) из них не использовали перила. Только каждый четвертый пациент мог пользоваться общественным транспортом. Различные анатомические деформации определялись в 88,8% случаев. Практически у всех пациентов обнаружены выраженные ограничения объема движений в ТБС. **Заключение.** Результат оценки функции по шкале Харриса, а также наличие деформаций и значительного ограничения объема движений указывают на высокую степень тяжести поражения ТБС у пациентов с АС до проведения ТЭ.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, тазобедренный сустав, коксит, тотальное эндопротезирование, шкала Харриса

**Для цитирования:** Дубинин АО, Храмов АЭ, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Бялик ЕИ. Анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом: данные ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):618–623.

## ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE HIP JOINTS BEFORE TOTAL HIP REPLACEMENT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: DATA FROM A RETROSPECTIVE STUDY

Alexsey O. Dubinin, Alexander E. Khramov, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Evgeny I. Byalik

Coxitis belongs to the extraaxial manifestations of ankylosing spondylitis (AS) and is considered as an unfavorable prognostic factor that may play a significant role in the development of functional limitations.

**The aim** of the study — to evaluate the functional status of the hip joints (HJ) before total hip replacement (THR) in AS patients.

**Materials and methods.** The retrospective study included 170 patients with AS who met the modified New York criteria of 1984, who were hospitalized in the traumatology and orthopedics department of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 1998 to 2020, and all patients underwent scheduled THR. Most of them were males (80.6%). The average age of the patients was  $38,1 \pm 11,3$  years, duration of the disease from the moment of the first symptoms appearance —  $17,0 \pm 8,5$  years, duration of pain in HJ before THR —  $7,4 \pm 4,8$  years. Disability was established in 80% of cases: in 14,1% — group 1, in 50% — group 2, in 15,9% — group 3. Did not work due to the disease — 64% of patients. The preoperative functional state of HJ was determined using the modified Harris scale.

**Results and discussion.** The preoperative total Harris score averaged  $38,0 \pm 15,4$  points and the pain score averaged  $15,6 \pm 8,4$  points. In the vast majority (82.9%) of patients it ranged from 10–20 points (“severe” and “moderate constantly”). The intensity of pain according to VAS was  $72,3 \pm 14,0$  mm. The median severity of lameness in the HJ was 5 [0; 5] points. Claudication was absent in 2.4% of patients, moderate in 42.9% of cases, severe in another 42.9%, and mild in 11.8%. Additional support was needed in the majority of patients (69.4%). One (29.4%) or two (26.5%)



crutches were more frequently required. There was no need for additional support in 30.6% of patients. In 68.8% of cases, there were varying degrees of limitation in distance walking. Climbing stairs caused difficulties in 167 (98.2%) patients, only 3 (1.8%) of them did not use a handrail. Only 1 in 4 patients could use public transportation. Various anatomical deformities were determined in 88.8% of cases. Almost all patients were found to have pronounced restrictions in the volume of movements in the HJ.

**Conclusion.** The result of function assessment according to the Harris scale, as well as the presence of deformities and significant limitation of the range of motion indicate a high degree of severity of the HJ lesion in patients with AS before THR.

**Key words:** ankylosing spondylitis, hip joint, coxitis, total hip replacement, Harris scale

**For citation:** Dubinin AO, Khramov AE, Dubinina TV, Ilinykh EV, Byalik EI. Analysis of the functional state of the hip joints before total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis: Data from a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):618–623 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-618-623

Коксит относится к внеаксиальным проявлениям анкилозирующего спондилита (АС) [1] и рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, который в ряде случаев может играть более значимую роль в развитии функциональных нарушений, чем поражение позвоночника, особенно у пациентов с большой длительностью заболевания [2]. По мере увеличения продолжительности АС нарастают ограничения физического функционирования, включая проблемы с самообслуживанием, мобильностью и повседневной деятельностью, являющиеся следствием структурного повреждения суставов, неконтролируемой активности, накопления сопутствующих заболеваний [2, 3]. Тотальное эндопротезирование (ТЭ) тазобедренного сустава (ТБС) позволяет существенно увеличить эффективность лечения первичного и вторичного коксартроза за счет избавления пациентов от боли и хромоты, коррекции длины конечности, увеличения объема движений и повышения качества жизни [4]. В целом число операций ТЭ ТБС неуклонно растет. Так, по данным регистра Организации экономического сотрудничества и развития (OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development), за период с 2000 по 2011 г. количество ТЭ ТБС в среднем увеличилось со 140 до 164 на 100 тыс. населения [5]. В России по расчетам на 2015 г. эта цифра составила 43,2 случая на 100 тыс. жителей [6]. Анализ регистра эндопротезирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, в который вошли сведения о 37 373 ТЭ ТБС, выполненных с 2007 по 2016 г., показал, что на долю больных АС пришлось 0,4% от общего числа таких операций [6]. В то же время, по данным специализированного ревматологического центра, их число достигает 6,5% [7]. Несмотря на то, что ТЭ ТБС при АС характеризуется хорошими результатами, структурные повреждения ТБС и возникающие вследствие этого биомеханические изменения могут оказать отрицательное влияние на динамику функции после операции и удовлетворенность пациента ее итогами. Так, S. Ma и соавт. [8] продемонстрировали, что только в 51,9% из 181 случая ТЭ ТБС, выполненных у пациентов с АС, отмечалась очень высокая удовлетворенность оперативным лечением. Основными причинами неудовлетворенности были послеоперационная боль, ограниченный объем движений и неравная длина нижних конечностей. При этом больные с ацетабулярным склерозом имели низкий послеоперационный риск неудовлетворенности исходами ТЭ ТБС, тогда как пациенты с выраженным сужением суставной щели — более высокий риск. Таким образом, структурное повреждение ТБС может оказывать негативное влияние не только на функцию неоперированного сустава, но и на удовлетворенность результатами

хирургического лечения. Следует отметить, что восстановление подвижности ТБС в послеоперационном периоде во многом зависит от его функциональных возможностей перед операцией [9]. Учитывая малочисленность данных, описывающих функциональное состояние ТБС у пациентов с АС перед проведением хирургического вмешательства, была поставлена цель — оценить функциональное состояние тазобедренного сустава до проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных анкилозирующим спондилитом.

### Пациенты и методы

В ретроспективное исследование было включено 170 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2020 г. Всем в плановом порядке было выполнено ТЭ ТБС. Большинство из них (80,6%) были мужчины. Возраст больных составил в среднем  $38,1 \pm 11,3$  года, продолжительность болезни с момента появления первых симптомов —  $17,0 \pm 8,5$  года, задержка в постановке диагноза —  $6,8 \pm 5,8$  года, длительность боли в ТБС до проведения ТЭ ТБС —  $7,4 \pm 4,8$  года. На момент оперативного лечения большинство пациентов (82,9%) имели низкую активность заболевания по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Генно-инженерные биологические препараты получали 53 (31,1%) больных. Инвалидность была установлена в 80% случаев: в 14,1% — 1-я группа, в 50% — 2-я группа, в 15,9% — 3-я группа. Не работали вследствие заболевания 64% больных. Степень функциональной недостаточности на момент оперативного лечения в большинстве случаев (64,1%) соответствовала III, в 26,5% — IV, в 9,4% — II функциональному классу.

Более подробная характеристика пациентов была представлена ранее [7].

Для определения функционального состояния ТБС использовали модифицированную шкалу Харриса [10, 11], которая включает оценку боли, функции, деформации и амплитуды движений в данных суставах. Согласно опроснику, интенсивность боли может варьировать от 44 (отсутствие боли) до 0 баллов (сильная боль в постели). Функциональные возможности оцениваются с помощью 7 вопросов, три из которых характеризуют походку: хромота, вспомогательные средства при ходьбе, максимальная длительность ходьбы (максимальная оценка за каждый пункт — 11 баллов). Оставшиеся четыре — активность (максимальное количество баллов — 14): ходьба по лестнице и надевание носков/обуви (по 4 балла), сидение (5 баллов)

и пользование городским транспортом (1 балл). Отсутствие анатомических деформаций (фиксированная сгибательная контрактура менее 30°, менее 10° фиксированного приведения, менее 10° фиксированной внутренней ротации при разгибании, разница в длине конечностей менее 3 см) в области ТБС соответствует 4 баллам, а их наличие — 0 баллов. Объем движений (сгибание, отведение, приведение, внутренняя и наружная ротация) дает максимум 5 баллов. Суммарный счет составляет максимально 100 баллов, при этом сумма баллов от 90 до 100 определяет отличную функцию сустава, от 89 до 80 — хорошую, от 79 до 70 — удовлетворительную, менее 70 — неудовлетворительную.

Отдельно анализировался уровень боли в ТБС с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100 мм.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили].

## Результаты

Характеристика состояния ТБС до проведения ТЭ ТБС у больных АС представлена в таблице 1.

До операции функция ТБС по шкале Харриса оценивалась как неудовлетворительная (средний суммарный счет —  $38,0 \pm 15,4$  балла). Оценка боли составляла в среднем  $15,6 \pm 8,4$  балла и  $72,3 \pm 14,0$  мм по ВАШ. При этом сильную боль в кровати ощущали 11 (6,5%) больных, не было боли только у одного пациента; у подавляющего большинства (82,9%) ее интенсивность колебалась в пределах 10–20 баллов («сильная» и «умеренная постоянно»), у остальных — от 30 до 40 баллов («умеренная временами» и «слабая»). По ВАШ в 47,6 и 45,3% случаев боль определялась как умеренная и сильная, а как слабая и невыносимая — в 1,2 и 5,9% соответственно.

Медиана выраженности хромоты в ТБС составила 5 [0; 5] баллов. Хромота отсутствовала у 2,4% пациентов, у 42,9% она была умеренной, еще у 42,9% — сильной и у 11,8% — легкой. Медиана оценки использования дополнительной опоры — 5 [0; 11] баллов. В ней нуждалось большинство больных (69,4%). Чаще требовались один (29,4%)

**Таблица 1.** Оценка состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования тазобедренных суставов у пациентов с анкилозирующим спондилитом ( $n=170$ )

| Параметры                                                                                                                                                                          | Значение                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Боль в ТБС по ВАШ (мм), $Me \pm \sigma$                                                                                                                                            | $72,3 \pm 14,0$            |
| Общий счет по шкале Харриса, $Me \pm \sigma$                                                                                                                                       | $38,0 \pm 15,4$            |
| Оценка боли по шкале Харриса, $Me \pm \sigma$                                                                                                                                      | $15,6 \pm 8,4$             |
| Хромота (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]                                                                                                                                        | 5 [0; 5]                   |
| Хромота (отсутствует/легкая/умеренная/сильная), %                                                                                                                                  | 2,4/11,8/42,9/42,9         |
| Ходьба на расстояние баллы, $Me \pm \sigma$                                                                                                                                        | $5,3 \pm 2,5$              |
| Ходьба на расстояние (ходит на неограниченные расстояния/проходит 6 кварталов/проходит 2–3 квартала/передвигается только по квартире/прикован к кровати или инвалидной коляске), % | 4,1/27,1/45,2/21,2/2,4     |
| Дополнительная опора (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]                                                                                                                           | 5 [0; 11]                  |
| Дополнительная опора (отсутствует/трость для длительной прогулки/трость большую часть времени/один костыль/две трости/два костыля), %                                              | 30,6/5,3/4,1/29,4/4,1/26,5 |
| Ходьба по лестнице (баллы), $Me \pm \sigma$                                                                                                                                        | $1,4 \pm 0,8$              |
| Ходьба по лестнице (нормально без использования перил/нормально, используя перила/любым способом/невозможно ходить по ступенькам), %                                               | 1,8/28,8/50,0/19,4         |
| Надевание обуви (баллы), $Me \pm \sigma$                                                                                                                                           | $1,5 \pm 1,1$              |
| Надевание обуви (без затруднений/с трудом/невозможно), %                                                                                                                           | 4,7/65,9/29,4              |
| Сидение (баллы), $Me \pm \sigma$                                                                                                                                                   | $3,1 \pm 1,3$              |
| Сидение (комфортно на обычном стуле один час/на высоком стуле полчаса/невозможно сидеть на стуле любого типа), %                                                                   | 64,1/28,2/7,7              |
| Пользование городским транспортом (да/нет), %                                                                                                                                      | 25,3/74,7                  |
| Фиксированное приведение ( $<10^\circ$ / $>10^\circ$ ), %                                                                                                                          | 70,0/30,0                  |
| Фиксированная внутренняя ротация при разгибании ( $<10^\circ$ / $>10^\circ$ ), %                                                                                                   | 77,1/22,9                  |
| Разница в длине конечностей менее 3 см (да/нет), %                                                                                                                                 | 16,5/83,5                  |
| Фиксированная сгибательная контрактура ( $<30^\circ$ / $>30^\circ$ ), %                                                                                                            | 60,6/39,4                  |
| Сгибание ( $>90^\circ$ / $<90^\circ$ ), %                                                                                                                                          | 4,2/95,8                   |
| Отведение ( $>15^\circ$ / $<15^\circ$ ), %                                                                                                                                         | 20,6/79,4                  |
| Приведение ( $>15^\circ$ / $<15^\circ$ ), %                                                                                                                                        | 2,9/97,1                   |
| Внутренняя ротация ( $>15^\circ$ / $<15^\circ$ ), %                                                                                                                                | 1,8/98,2                   |
| Наружная ротация ( $>30^\circ$ / $<30^\circ$ ), %                                                                                                                                  | 0/100                      |

**Примечание:** ТБС – тазобедренный сустав; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

или два (26,5%) костыля. Не было потребности в дополнительной опоре у 30,6% пациентов.

В целом больные испытывали умеренные затруднения при ходьбе на расстояние (средний счет по соответствующему разделу —  $5,3 \pm 2,5$  балла). У 117 (68,8%) пациентов имелись различной степени выраженности ограничения: у 46 (27,1%) ходьба на расстояние лимитировалась 6 кварталами; 77 (45,2%) могли пройти только 3 квартала; каждый восьмой передвигался в пределах квартиры; 4 (2,4%) потеряли способность к самостоятельному передвижению. Проблемы с ходьбой на расстояние отсутствовали у 7 (4,1%) больных. Подъем по лестнице вызывал сложности у 167 (98,2%) пациентов, только 3 (1,8%) не использовали перила. Не могли ходить по лестнице 33 (19,4%) больных, опирались на перила 49 (28,8%), каждый второй пытался преодолеть трудности любым способом. Надевание обуви вызывало значительные затруднения у большинства (65,9%) пациентов — в среднем  $1,5 \pm 1,1$  балла. Следует отметить, что в 29,4% случаев эта повседневная функция была невыполнима. Сидение на обычном стуле один час было комфортным для 109 (64,1%) пациентов, для 13 (7,7%) больных оно было невозможным, оставшиеся 48 (28,2%) могли сидеть на высоком стуле в течение 30 мин. Только каждый четвертый (25,3%) пациент мог пользоваться общественным транспортом.

Различные анатомические деформации определялись в 151 (88,8%) случае, и только у 19 (11,2%) больных их не было. Фиксированное приведение и фиксированная внутрь ротация при разгибании у большинства больных (70,0 и 77,1% соответственно) не превышали  $10^\circ$ . Более чем у трети пациентов сгибательная контрактура была больше  $30^\circ$ . У 142 (83,5%) имелась разница в длине конечностей более 3 см. Практически у всех пациентов обнаружены выраженные ограничения объема движений ТБС.

## Обсуждение

Основными показаниями к ТЭ ТБС являются боль и ограничение повседневной деятельности. Успех хирургического лечения рассматривается как результат операции, который позволяет облегчить боль, восстановить функцию сустава при сохранении стабильности эндопротеза в течение длительного времени. Несмотря на достигнутый прогресс, многие специалисты считают ТЭ ТБС при АС технически сложным из-за высокой вероятности послеоперационных осложнений, таких как нестабильность эндопротеза, гетеротопическая оссификация и вывих. Послеоперационные исходы, в частности, функциональные возможности ТБС, оцениваемые с помощью шкалы Харриса, могут оставаться низкими [12]. Поэтому постоянно предпринимаются усилия, направленные на минимизацию числа осложнений и улучшение результатов ТЭ ТБС [13]. Был проведен ряд исследований, в которых изучались факторы, влияющие на краткосрочные и долгосрочные исходы ТЭ ТБС, а также на удовлетворенность пациентов. Так S. Map и соавт. [8] предположили, что склероз костной ткани вертлужной впадины может быть прогностическим фактором, оказывающим положительное влияние на удовлетворенность результатами операции, тогда как выраженность деструкции головки бедренной кости, наоборот, удлиняет время восстановления функции сустава после ТЭ. X. Wu и соавт. [14] обнаружили связь между низкой плотностью трабекулярной кости в области ТБС

и степенью повреждения сустава, а также его функциональным состоянием. Таким образом, исходное функциональное состояние ТБС может отражать тяжесть его структурных повреждений и являться фактором, отрицательно влияющим на результаты ТЭ ТБС.

Данные ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что в предоперационном периоде функция ТБС была неудовлетворительной, и средний суммарный счет по шкале Харриса у больных АС колебался от 15,2 до 50,0 баллов [9]; наилучшие показатели отмечены при тотальном анкилозе этих суставов [15]. Собственные данные подтверждают плохое функциональное состояние ТБС перед ТЭ у пациентов с АС. Среднее значение общего счета по шкале Харриса до операции составило  $38,0 \pm 15,4$  балла. Обращает на себя внимание тот факт, что подавляющее большинство (82,9%) больных испытывали постоянную умеренную и сильную боль (10–20 баллов по шкале Харриса). Ее оценка составляла в среднем  $15,6 \pm 8,4$  балла и  $72,3 \pm 14,0$  мм по ВАШ, что совпадает с результатами других исследований [12, 13].

Все пациенты имели различной степени тяжести функциональные ограничения ТБС. Абсолютное большинство (95,8%) испытывали умеренную и сильную хромоту, только у 11 (2,4%) она отсутствовала. Медиана выраженности хромоты в ТБС составляла 5 [0; 5] баллов по шкале Харриса. В дополнительной опоре нуждались 69,4% больных. Чаще требовались один (29,4%) или два (26,5%) костыля. Однако практически у трети пациентов (30,6%) потребность в дополнительной опоре отсутствовала. Ходьба на расстояние, подъем по лестнице, надевание обуви и сидение вызывали трудности у 68,8, 98,2, 65,9 и 35,9% больных соответственно. В ряде случаев эти функциональные способности были полностью потеряны. Только каждый четвертый (25,3%) пациент мог пользоваться общественным транспортом. Наши данные в целом совпадают с результатами ранее проведенных исследований. Так, по данным проспективного исследования [16], в которое было включено 50 пациентов с АС (средний возраст —  $37 \pm 12$  лет), в период до ТЭ ТБС легкая, умеренная и выраженная хромота беспокоила 6, 16 и 78% больных соответственно. Постоянно пользовались тростью или костылями 8 и 16% пациентов соответственно. Подъем по лестнице был существенно ограничен в 78% случаев. Количество больных, которые не могли самостоятельно надевать обувь, составило 64%, что более чем в 2 раза превышает данные нашего исследования (29,4%). Различия касались и возможности сидения: могли сидеть на высоком стуле полчаса 42% пациентов, тогда как потеряли эту функцию 58%. В настоящем исследовании такие же сложности испытывали 28,2 и 7,7% больных соответственно.

Фиксированная сгибательная контрактура менее  $30^\circ$ , менее  $10^\circ$  фиксированного приведения, менее  $10^\circ$  фиксированной внутренней ротации при разгибании, разница в длине конечностей менее 3 см — параметры, отражающие наличие деформаций ТБС по шкале Харриса. Анализ данных показал, что в изученной когорте пациентов с АС в 88,8% случаев определялись различные анатомические деформации, и лишь у незначительного (11,2%) числа пациентов они отсутствовали; наиболее значимыми были сгибательная контрактура больше  $30^\circ$  и разница в длине конечностей более 3 см. Перед оперативным лечением у подавляющего большинства пациентов наблюдалось выраженное уменьшение объема движений в ТБС.



Так, сгибание менее 90° отмечалось в 95,9% случаев, отведение и приведение менее 15° — в 79,4 и 97,1% соответственно. Ограничение наружной ротации выявлялось у всех больных, только у двоих внутренняя ротация была больше 15°. Степень ограничения объема движений в ТБС у наших пациентов была сопоставима с предоперационными изменениями, выявленными у больных, АС в других исследованиях [17]. При сопоставлении данных нашей работы с материалами исследований, в которых изучались результаты ТЭ ТБС у больных с другими ревматическими заболеваниями, оказалось, что перед оперативным лечением функциональные возможности ТБС при АС были более низкими, чем при системной красной волчанке, и сходными с таковыми при ревматоидном артрите [18–19].

### Заключение

В совокупности с оценкой функции по шкале Харриса наличие деформаций и значительного ограничения объема движений указывает на высокую степень тяжести поражения ТБС до проведения ТЭ пациентам с АС.

Мы предполагаем, что исходно низкие функциональные возможности ТБС могут оказывать отрицательное

влияние на послеоперационные результаты и удовлетворенность пациентов исходами ТЭ ТБС.

В будущих исследованиях планируется изучить факторы, снижающие эффективность ТЭ ТБС, и оптимизировать показания к оперативному лечению при АС.

*Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 123041800014-0 «Прогнозирование течения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита после тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава на основе изучения клинических, генетических и иммунологических и гистологических параметров».*

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ, Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Румянцева ОА, и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):604–608 [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, Lapshina SA, Myasoutova LI, Rumyantseva OA, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604–608 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
2. Ward MM, Leach TJ, Gensler LS, Davis JC Jr, Reveille JD, Weisman MH. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: Differences in early and late disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(2):257–265. doi: 10.1002/acr.21821
3. Liu W, Song H, Man S, Li H, Zhang L. Analysis of bone strength and bone turnover markers in ankylosing spondylitis with radiological hip involvement. *Med Sci Monit*. 2021;27:e932992. doi: 10.12659/MSM.932992
4. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, Porter ML, Malchau H, Glyn-Jones S. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1662–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X
5. Pabinger C, Geissler A. Utilization rates of hip arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(6):734–741. doi: 10.1016/j.joca.2014.04.009
6. Шубняков ИИ, Тихилов РМ, Николаев НС, Григоричева ЛГ, Овсянкин АВ, Черный АЖ, и др. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):81–101. [Shubnyakov II, Tikhilov RM, Nikolaev NS, Grigoricheva LG, Ovsyankin AV, Cherniy AZH, et al. Epidemiology of primary hip arthroplasty: Report from register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(2):81–101 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101
7. Дубинин АО, Храмов АЭ, Дубинина ТВ, Ильиных ИВ, Бялик ЕИ. Интраоперационная картина поражения тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите: данные ретроспективного анализа. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):594–598. [Dubinin AO, Khramov AE, Dubinina TV, Ilinykh EV, Bialik EI. Intraoperative picture of hip joint lesion in ankylosing spondylitis: Data from a retrospective analysis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):594–598 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-598
8. Man S, Ji X, Zhang L, Hu Z, Lv Y, Zhou Y, et al. Effects of types and degrees of ankylosing spondylitis hip structural damages on post-total hip arthroplasty outcome measurements. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(46):e23174. doi: 10.1097/MD.00000000000023174
9. Kannian K, Patil S, Kumar PSA, Suryanarayan P, Bose VC. Does the femoral head size influence outcomes after uncemented total hip arthroplasty for fused hips? A prospective study in ankylosing spondylitis. *Indian J Orthop*. 2020;54(6):831–839. doi: 10.1007/s43465-020-00210-7
10. Вакуленко АВ. Шкалы количественной оценки состояния пациента при последствиях травм и заболеваниях тазобедренного сустава. *Травматология, ортопедия и военная медицина*. 2017;2:66–69. [Vakulenko AV. Scales of quantitative assessment of the patient's condition with the consequences of injuries and diseases of the hip joint. *Traumatology, Orthopedics and Military Medicine*. 2017;2:66–69 (In Russ.)].
11. Коксартроз: клинические рекомендации. 2021. [Coxarthrosis: Clinical guidelines. 2021 (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1) (Accessed: 30th August 2023).
12. Ding L, Gao YH, Li YR, Liu JG, Li SQ, Qi X. Determinants of satisfaction following total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *Int Orthop*. 2018;42(3):507–511. doi: 10.1007/s00264-017-3589-9
13. Joshi AB, Markovic L, Hardinge K, Murphy JC. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: an analysis of 181 hips. *J Arthroplasty*. 2002;17(4):427–433. doi: 10.1054/arth.2002.32170
14. Wu X, Zhang L, Bian T, Man S, Li H, Liu W, et al. The correlation between volumetric bone mineral density and morphological parameters of the proximal femur and clinical outcomes in ankylosing spondylitis patients with hip involvement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):24. doi: 10.1186/s12891-021-04912-3
15. Bangjian H, Peijian T, Ju L. Bilateral synchronous total hip arthroplasty for ankylosed hips. *Int Orthop*. 2012;36(4):697–701. doi: 10.1007/s00264-011-1313-8
16. Ahsan P, Jahan I, Khair A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis in a tertiary care hospital: A prospective cohort study. *Int J Res Orthop*. 2023;9(2):317–322. doi: 10.18203/issn.2455-4510



17. Jacob MK, Reddy PK, Kuruvilla RS, John CV, Poonnoose PM, Oommen AT. Functional and clinical outcome with modified lateral approach total hip arthroplasty in stiff hips with ankylosing spondylitis. *World J Orthop.* 2022;13(8):714-724. doi: 10.5312/wjo.v13.i8.714
18. Муханов ВВ, Попкова ТВ, Макаров МА, Макаров СА. Ранние результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):451-455. [Mukhanov VV, Makarov SA, Makarov MA, Popkova TV. Early surgical outcomes after total hip replacement in systemic lupus erythematosus patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):451-455 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-451-45
19. Sun B, Zhang C, Chen H, Wang L, Li Y, Zeng Y, et al. [Surgical planning and mid-term effectiveness of four major lower extremity arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2022;36(5):567-572 (In Chinese). doi: 10.7507/1002-1892.202201041

**Дубинин А.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9070-8525>

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

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

**Ильиных Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

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

# Некротизирующий саркоидный гранулематоз – поздняя стадия саркоидоза или самостоятельное заболевание? Трудный для диагностики клинический случай

Е.А. Галушко<sup>1</sup>, Е.В. Пожидаев<sup>1</sup>, С.Г. Раденска-Лоповок<sup>2</sup>, А.В. Гордеев<sup>1</sup>, М.В. Шалыгина<sup>1</sup>, А.В. Алексеева<sup>1</sup>, М.А. Седельникова<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Галушко Елена Андреевна, [egalushko@mail.ru](mailto:egalushko@mail.ru)  
**Contacts:** Elena Galushko, [egalushko@mail.ru](mailto:egalushko@mail.ru)

**Поступила** 25.04.2023  
**Принята** 18.09.2023

Целью данной статьи была попытка ответить на вопрос: некротизирующий саркоидный гранулематоз – это поздняя стадия саркоидоза или самостоятельное заболевание? Чтобы лучше разобраться в обозначенной теме, в рамках описания клинического случая была проведена дифференциальная диагностика ряда гранулематозных болезней с васкулитом. Основной акцент был сделан на точную интерпретацию патоморфологических особенностей в каждом отдельном случае.

**Ключевые слова:** некротизирующий саркоидный гранулематоз, узловая форма саркоидоза, ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом

**Для цитирования:** Галушко ЕА, Пожидаев ЕВ, Раденска-Лоповок СГ, Гордеев АВ, Шалыгина МВ, Алексеева АВ, Седельникова МА. Некротизирующий саркоидный гранулематоз – поздняя стадия саркоидоза или самостоятельное заболевание? Трудный для диагностики клинический случай. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):624–630.

## NECROTIC SARCOID GRANULOMATOSIS – A LATE STAGE OF NODULAR SARCOIDOSIS OR AN INDEPENDENT DISEASE? ANALYSIS OF A CLINICAL CASE

Elena A. Galushko<sup>1</sup>, Egor V. Pozhidaev<sup>1</sup>, Stefka G. Radenska-Lopovok<sup>2</sup>, Andrey V. Gordeev<sup>1</sup>, Maria V. Shaligina<sup>1</sup>, Anna V. Alekseeva<sup>1</sup>, Maria A. Sedelnikova<sup>1</sup>

The aim of this article was an attempt to answer the question: is necrotizing sarcoid granulomatosis a late stage of nodular sarcoidosis or an independent disease? In order to better understand the designated topic, as part of the description of the clinical case, a differential diagnosis of a number of granulomatous diseases with vasculitis was carried out. The main emphasis was placed on the accurate interpretation of pathomorphological features in each individual case.

**Key words:** necrotic sarcoid granulomatosis, nodal form of sarcoidosis, rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis

**For citation:** Galushko EA, Pozhidaev EV, Radenska-Lopovok SG, Gordeev AV, Shaligina MV, Alekseeva AV, Sedelnikova MA. Necrotic sarcoid granulomatosis – a late stage of nodular sarcoidosis or an independent disease? Analysis of a clinical case. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):624–630 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-624-630

## Введение

Гранулематозные болезни – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к терапии и преобладанием общего доминирующего гистологического признака – наличия гранулем, определяющих клинико-морфологическую сущность каждой болезни [1].

Принято выделять гранулематозные заболевания инфекционной этиологии (бешенство, вирусный энцефалит, болезнь кошачьих царапин, брюшной тиф, паратифы, иерсиниоз, бруцеллез, туберкулез, токсоплазмоз, лейшманиоз, актиномикоз и т. д.); гранулематозные реакции на профессиональные и экологические воздействия (силикоз, асбестоз, талькоз и т. д.); гранулематозные бо-

лезни, связанные с приемом лекарственных препаратов; гранулематозные заболевания неустановленной этиологии, включая саркоидоз, болезнь Крона, гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона), первичный билиарный цирроз печени, гранулематоз с полиангиитом (ГПА; гранулематоз Вегенера) и т. д. [2].

Одним из редких и особенных представителей группы гранулематозов с васкулитом является некротизирующий саркоидный гранулематоз (НСГ). А.А. Liebow [3] впервые описал данную патологию в 1973 г. Она характеризуется наличием саркоидоподобных гранул, васкулитом и разной степенью некроза ткани в пораженных органах.

Диагностика данного заболевания и проведение адекватной терапии являются непростой задачей для врачей разных специальностей из-за сходства клинических, лабораторных,

инструментальных и морфологических признаков НСГ с другими патологическими состояниями: онкологическими (опухоли легких, метастатическое поражение легких при лимфомах), инфекционными гранулемами (туберкулез и т. д.), гранулематозными заболеваниями с поражением легких (классический саркоидоз, узловая форма саркоидоза (УС), ревматоидный артрит (РА) с узелками), васкулитами с гранулематозным компонентом (классический ГПА и т. п. [2, 4–21].

В связи с тем, что на данный момент единственным методом верификации диагноза НСГ является морфологическое исследование биоптатов пораженных тканей и органов, крайне важно знать особенности гистологических признаков гранулемы при данном заболевании. Во всех случаях выявляются саркоидноподобные гранулемы с различным типом распределения: паренхиматозные, массоподобные, перибронхиальные, плевральные. Характерно наличие инфарктоподобного некроза. В 70,17% случаев он бывает обширным, в 21,05% формируются небольшие очаги, обычно в центре гранулемы, в 8,77% случаев некроз отсутствует. Второй морфологической особенностью является васкулит: обычно гранулематозный (84,03%), лимфоплазматический и/или гигантоклеточный и/или гистиоцитарный (11,76%). Отсутствие васкулита встречается крайне редко (1,2%). Также практически всегда в клетках отсутствуют астероидные тельца [2].

В первую очередь НСГ требуется дифференцировать с такими болезнями, как туберкулез, саркоидоз и ГПА. Поэтому понимание гистологических особенностей гранулематозного воспаления при этих заболеваниях может иметь ключевое значение (табл. 1) [2].

Но не стоит забывать и про РА. Типичным гистологическим признаком гранулем (ревматоидных узелков) при РА является обширный фибриноидный некроз, окруженный зоной палисадных эпителиоидных гистиоцитов. Область центрального некроза содержит эндотелиальные клетки и гистиоциты. Внешняя область, как правило, характеризуется наличием грануляционной ткани с воспалительными клетками и значительным стромальным фиброзом. Также могут быть обнаружены очаговый васкулит и редкие гигантские клетки. В целом формируется картина иммуопосредованного гранулематозного процесса. Для РА не характерно развитие васкулита

при образовании гранулем, однако целый ряд клинико-лабораторных и инструментальных проявлений крайне схож с таковыми при НСГ [3]. Также довольно часто при различных формах саркоидоза наблюдается повышение уровня антител к цитруллинированному виментину (АЦВ), что специфично именно для РА [22].

При типичном НСГ наблюдается поражение исключительно легких, однако имеются описания экстрапульмональных изменений, таких как поражение глаз, центральной и периферической нервной систем, селезенки и печени [2, 4–6, 12–14, 16, 17, 19–21, 23]. Результаты лабораторных анализов крови при НСГ неспецифичны, что также создает диагностические трудности [24].

Принимая во внимание все вышесказанное, первоначально НСГ рассматривался как предварительный диагностический термин. Дифференциальный диагноз проводился между некротизирующим васкулитом с саркоидной реакцией и саркоидозом с некрозом гранулем и вовлечением сосудов.

### Описание клинического случая

От пациентки было получено информированное согласие на представление ее данных в рамках научного разбора клинического случая.

Больная И., 46 лет, впервые поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боль и припухлость мелких суставов кистей, лучезапястных суставов (больше слева), боль в голеностопных суставах, утреннюю скованность до 3 часов, снижение остроты зрения, капли крови в стуле. Направительный диагноз — РА.

Сопутствующие и перенесенные заболевания на момент поступления: болезнь Крона; цереброваскулярная болезнь: состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — разрыв артериовенозной мальформации — в 2011 и 2019 гг.; постинсультная эпилепсия; геморрой (состояние после оперативного вмешательства по поводу тромбоза геморроидальных узлов после 3-х родов в 2014 г.)

Считает себя больной с 1998 г., когда отметила спонтанное появление боли и припухлости коленных суставов, боли в плечевых суставах, «сосискообразную» деформацию пальцев левой кисти, жидкий стул до нескольких раз в день.

**Таблица 1.** Гистопатологический дифференциальный диагноз некротизирующего саркоидного гранулематоза

| Признаки  | НСГ                                                                       | Туберкулез                                        | Саркоидоз                                                                                                                                            | ГПА                                                                                                                |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гранулема | Саркоидноподобные (эпителиоидно-клеточные) гранулемы                      | Множественные сливающиеся некротические гранулемы | Компактные, хорошо сформированные, штампованные, небольшие, <b>не некротизирующие</b> или, что необычно и незначительно, некротизирующиеся гранулемы | Лимфо-лейкоцитарные гранулемы. Многочисленные саркоидные гранулемы отсутствуют                                     |
| Некроз    | Большие участки инфарктоподобного некроза, отсутствие включений в клетках | Казеозный (творожистый) некроз                    | Отсутствие некрозов в виде больших участков, наличие включений в клетках (тельца Шаумана, тельца Хамазаки – Везенберга)                              | «Географический» некроз неправильной формы                                                                         |
| Васкулит  | Гранулематозный васкулит, часто деструктивный                             | Гранулематозный васкулит встречается редко        | Гранулематозный васкулит часто наблюдается при саркоидозе в форме некротических гранулем в интиме и меди, но без сосудистого некроза.                | Некротизирующий васкулит с некрозом стенок, полиморфно-клеточным инфильтратом и гигантскими многоядерными клетками |

**Примечание:** НСГ – некротизирующий саркоидный гранулематоз; ГПА – гранулематоз с полиангиитом

За медицинской помощью длительно не обращалась, принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В 2007 г. усилились воспалительные изменения мелких суставов кистей, появились боли и покраснение правого глаза. Результаты лабораторного обследования: гемоглобин — 78 г/л; эритроциты —  $4,16 \times 10^{12}$ /л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 56 мм/ч; аспартатамино-трансфераза (АСТ) — 236 Ед/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 342 Ед/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) — 467 Ед/л; лактат-дегидрогеназа (ЛДГ) — 352 Ед/л; ревматоидный фактор (РФ) не обнаружен. При колоноскопии выявлен хронический колит с геморрагическим компонентом. Офтальмологом диагностирован эписклерит. Повышение уровня печеночных ферментов расценено как проявление лекарственного гепатита (на фоне приема НПВП). Установлен диагноз: **РА серонегативный**. Получала НПВП, метилпреднизолон 16 мг/сут. (принимала в течение 6 мес.) — с положительным эффектом. Далее постепенно снижала дозу до полной отмены. В ноябре 2007 г. обнаружены IgG антитела к токсоплазме более 200 МЕ/мл. К терапии был добавлен лефлуномид 20 мг в сутки. До 2009 г. на фоне скорректированной терапии, чувствовала себя удовлетворительно.

В 2009 г. — обострение заболевания в виде усиления воспалительных изменений суставов, появления капель крови в стуле. Результаты лабораторного обследования: гемоглобин — 98 г/л; эритроциты —  $3,75 \times 10^{12}$ /л; СОЭ — 39 мм/ч; АСТ — 130 Ед/л; АЛТ — 200 Ед/л; С-реактивный белок (СРБ) +; LE-феномен положительный (21 на 1000 Z); РФ — 29,7–60,7 МЕ/мл; обнаружены антитела к цитозольному антигену (LC-1) и антитела к митохондриям (АМА-M2) (промежуточный результат). Колоноскопия: высокая вероятность неспецифического язвенного колита (хроническое воспаление от слабой до умеренной степени, мононуклеарная инфильтрация с наличием эозинофилов и плазматических клеток до подслизистого слоя включительно). Данные морфологического исследования биоптата печени: гидропическая дистрофия гепатоцитов; лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация; соединительная ткань по ходу портальных трактов (активность — 2, фиброз — 3). Клинически у пациентки впервые выявлен синдром Рейно. Установлен диагноз вероятного аутоиммунного гепатита. Повторно назначен метилпреднизолон 16 мг/сут. Лефлуномид был отменен в связи с повышением уровня трансаминаз и частым развитием на фоне его приема герпетической инфекции. С улучшением выписана домой.

В феврале 2010 г. установлен диагноз: **болезнь Крона**, вероятный аутоиммунный гепатит, полиартрит, эписклерит. Терапия: будесонид 9 мг/сут. (метилпреднизолон был отменен); азатиоприн 100 мг/сут. С улучшением выписана домой.

В 2011 г. в процессе амбулаторного наблюдения за пациенткой неоднократно обсуждалась возможность сочетания двух самостоятельных заболеваний: болезни Крона и РА. В июне 2011 г. развилось кровоизлияние в головной мозг (левая височно-теменная область) вследствие разрыва сосудистой мальформации. В августе 2011 г. в нейрохирургическом отделении было проведено микрохирургическое удаление мальформации. В 2019 г. произошел рецидив заболевания после проведенного хирургического вмешательства. Выполнено повторное микрохирургическое удаление мальформации,

сформировавшейся на том же месте. Результаты исследования биоптатов от 2011 г. не сохранились.

В 2012 г. в связи с очередным обострением артрита лучезапястных суставов и мелких суставов кистей азатиоприн был заменен на сульфасалазин 2 г/сут., после чего отмечалось уменьшение суставной симптоматики.

В 2015 г. произошло обострение заболевания и повторная госпитализация. По результатам лабораторного обследования: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 229 Ед/мл; АЦВ — 68 Ед/мл. Сульфасалазин отменен. При назначении метотрексата по 10 мг/нед. подкожно отмечалось развитие рецидивирующей герпетической инфекции, к терапии добавлены НПВП. Улучшения на фоне скорректированной терапии не отмечала.

В 2016 г. при амбулаторном обследовании выявлено повышение уровня АЛТ до 200–300 Ед/л. При фиброэластометрии обнаружен фиброз печени (F2). Метотрексат был отменен.

В 2018 г. — обострение заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): пациентка отмечала частый жидкий стул с примесью крови. Назначен месалазин по 2 г/сут., возобновлен прием метилпреднизолона по 6 мг/сут.

В 2019 г. у мужа пациентки была выявлена туберкулезная инфекция. В связи с контактом проведено обследование (несмотря на отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания). При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлено полостное образование правого легкого. Выставлен диагноз: очаговый туберкулез легких, осложненный экссудативным плевритом. Микобактерии туберкулеза не обнаружены. Проведена противотуберкулезная терапия. Через полгода проведено повторное обследование, при котором выявлено новое полостное образование левого легкого с толстыми стенками, нечеткими контурами, в связи с чем пациентка переведена в хирургическое отделение. Выполнена атипичная резекция верхней доли правого легкого (заключение после гистологического исследования резецированной ткани: многочисленные сливающиеся между собой эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы с обширными зонами некроза, содержащими клеточный детрит. При окраске по методу Циля — Нильсена и проведении PAS-реакции диагноз очагового туберкулеза не подтвержден).

В течение 3 лет проводилась терапия, назначенная в 2018 г. (метилпреднизолон 6 мг/сут., месалазин 2 г/сут.); пациентка находилась в состоянии неполной ремиссии.

КТ ОГК за период с 2019 по 2022 г. больше не проводилась.

Летом 2022 г. — обострение заболевания. Доза метилпреднизолона увеличена до 8 мг/сут., месалазина — до 4 г/сут., без эффекта.

В сентябре 2022 г. была впервые госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью верификации диагноза и коррекции терапии.

При осмотре: воспалительные изменения мелких суставов кистей и стоп, лучезапястных, голеностопных суставов (число болезненных суставов — 17, число припухших суставов — 8). Оценка боли по визуальной аналоговой шкале — 70 мм. Ограничение объема движений в левом лучезапястном суставе. Другие органы и системы без видимой патологии.



Несмотря на наличие симметричного артрита голеностопных, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей и стоп с характерными для РА рентгенологическими проявлениями (околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, множественные кистовидные просветления), а также высокие уровни РФ (167 МЕ/мл), АЦП (60 Ед/мл), АЦВ (173 Ед/мл), диагноз РА, который был установлен в 2007 г., требовал уточнения.

Обращало на себя внимание довольно нетипичное течение РА: дебют с крупных суставов, в первую очередь нижних конечностей, крайне слабое рентгенологическое прогрессирование (рис. 1) и отсутствие эрозий при длительности заболевания более 15 лет. Помимо этого, поражение кишечника, которое было расценено ранее как болезнь Крона по данным представленной документации, характеризовалось нетипичной гистологической картиной (вовлечение только толстого кишечника до подслизистого слоя). Принималось во внимание наличие в анамнезе гранулематозного поражения легких (первоначально расцененного как туберкулез), а также нетипичное течение артериовенозной мальформации головного мозга, характеризующееся повторным рецидивированием после нейрохирургического вмешательства в том же самом месте. Все вышеперечисленное вызывало дискуссионные вопросы и требовало пересмотра доступного биопсионного материала с целью верификации диагноза.

В стационаре по результатам пересмотра биопсийного материала легкого патоморфологом были выявлены признаки НСГ (определялись обширные поля склероза, инфильтрированные лимфоцитами и гистиоцитами, солитарные эпителиоидноклеточные гранулемы с большим количеством гигантских многоядерных клеток, большие фокусы фибриноидного некроза с демаркационным воспалением, деструктивный васкулит). Наличие деструктивного васкулита позволяло усомниться в диагнозе и проводимой терапии. Гранулемы, конечно, могут появляться и при РА (ревматоидные узелки), в том числе с внутрилегочной локализацией и «вторичным» васкулитом, однако некроз в них, если и возникает, то, как правило, необширный. По данным литературы, при НСГ практически всегда развивается васкулит, который с большей вероятностью также является вторичным. Кроме того, в пользу саркоидной природы заболевания в целом можно отнести изменения в костях, обнаруженные при рентгенографии кистей и стоп и КТ правой кисти (множественные крупные кисты, локализация которых в большинстве случаев характерна именно для саркоидоза (рис. 1, 2).

Помимо этого, по данным КТ ОГК у пациентки обнаружены единичные узловые образования в легких, расположенные субплеврально, что довольно патогномично для НСГ и может встречаться при саркоидозе (рис. 3).

При васкулитах (таких как ГПА и др.) наблюдаются преимущественно множественные узлы, которые крайне редко располагаются на периферии легких. Кроме того, по результатам лабораторных анализов крови при ГПА и других васкулитах, АНЦА-ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), обычно отмечается повышение уровня АНЦА в крови, чего не было зафиксировано у данной пациентки (АНЦА к миелопероксидазе — 1,4 Ед/мл при норме 0–5 Ед/мл; АНЦА к протеиназе — 32,6 Ед/мл при норме 0–10 Ед/мл). Высокий уровень АЦВ, как указывалось выше, сам по себе может быть характерен, помимо РА, для различных форм саркоидоза.

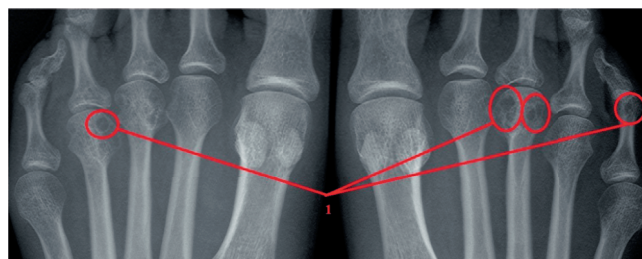
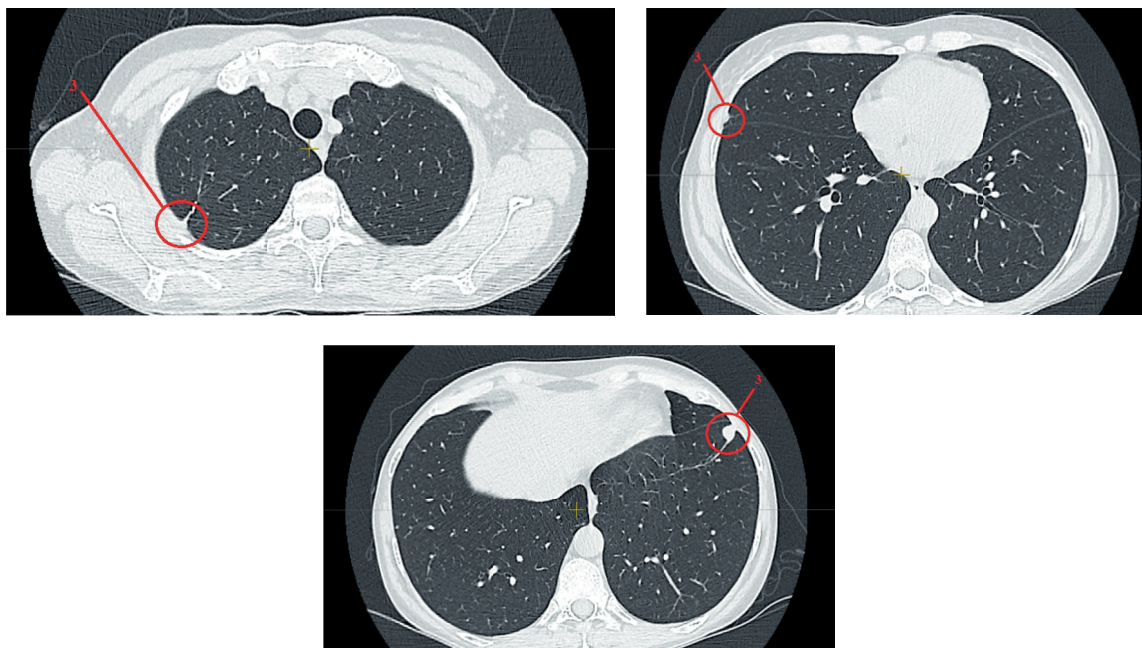


Рис. 1. Рентгенография кистей и стоп: 1 – крупные множественные кистовидные просветления



Рис. 2. Компьютерная томография правой кисти: 2 – единичные эрозии, крупные множественные кистовидные просветления



**Рис. 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки: единичные субплевральные узловые образования

Он встречается также при туберкулезе (который был исключен по данным биопсии), но в то же время не характерен для васкулитов. Эписклерит, дактилиты в анамнезе, артрит, в первую очередь голеностопных и коленных суставов, являются типичными проявлениями саркоидоза. Для окончательной верификации диагноза требовался пересмотр архивных биопсийных материалов легких кишечника, сосудов головного мозга и печени.

В рамках текущей госпитализации, принимая во внимание вышесказанное, а также на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. пациентке был установлен диагноз: РА серопозитивный, развернутая клиническая стадия, высокая активность (DAS28 (Disease Activity Score 28) = 5,88), с внесуставными проявлениями (синдром Рейно – по данным капилляроскопии, эписклерит в анамнезе), эрозивный, рентгенологическая стадия 2 по Штейнбрökerу, АЦЦП+, функциональный класс 2. Принимая во внимание клинику в дебюте заболевания (поражение коленных суставов, дактилиты), нетипичную картину поражения ЖКТ, морфологическую картину в биоптатах легкого, в качестве сопутствующего был установлен диагноз **неуточненного саркоидоза**. Учитывая недостаточный эффект базисных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов, вероятное наличие саркоидоподобного заболевания, врачебной комиссией было принято решение начать пациентке терапию цертолизумабом пэголом (ЦЗП) по 400 мг 1 раз в месяц подкожно. Выбор препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) был продиктован высокой вероятностью наличия у пациентки РА и/или поздней стадии саркоидоза с вторичным васкулитом, который трактовался как НСГ. Противопоказаний к применению ЦЗП выявлено не было. После первого его введения в ходе госпитализации отмечалась удовлетворительная переносимость терапии, без нежелательных явлений. Наблюдалось уменьшение воспа-

лительных изменений суставов и снижение уровня СРБ с 22 до 14 мг/л. 28.09.2022 была выписана с улучшением.

После выписки продолжала лечение ЦЗП по месту жительства по той же схеме. Отмечала отсутствие кишечной симптоматики, значительное уменьшение артралгий. При контрольном обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2022 г. отмечалась положительная динамика, в связи с чем терапию ЦЗП было решено продолжить. В этом же месяце патоморфологу были представлены архивные биопсийные материалы кишечника, печени и сосудов головного мозга больной (от 2019 г.), после изучения которых специалист дал заключение о высокой вероятности саркоидной природы патологических изменений в исследуемых тканях (обнаружена гранулема в печени, вероятнее, саркоидной природы в поздней стадии развития). Биопсия белого вещества головного мозга была малоинформативна, учитывая малый объем гистологического материала.

### Обсуждение

Продemonстрированное выше клиническое наблюдение НСГ представляется уникальным с точки зрения обсуждения экстрапульмональных, клинических, рентгенологических, лабораторных и морфологических проявлений, а также, крайне интересным как для исследования природы НСГ, так и для ответа на вопрос: васкулит ли это с гранулематозом и некрозом либо некротизирующий гранулематоз с вторичным васкулитом? Ответ, по всей видимости, может быть получен при тщательной и корректной интерпретации данных морфологического исследования соответствующих материалов.

Гистологическим признаком саркоидоза является наличие компактных, эпителиоидных, некротизирующих гранул с различной степенью лимфоцитарного воспаления. Гранулема саркоидного типа сама по себе никогда не является диагностическим признаком саркоидоза, поскольку такие изменения возникают и при многих других



нарушениях: онкологических, инфекционных гранулематозных заболеваний, хронической бериллиевой болезни и воспалительных реакциях на неорганические инородные тела, такие как тальк или цирконий. Считается, что саркоидоз возникает в результате контакта с неизвестным антигеном или антигенами у генетически предрасположенных людей [24].

Большой интерес в контексте НСГ представляет изучение развития и исходов УС. Это необычная форма саркоидоза, может проявляться отчетливыми легочными узлами переменного размера с периферическим расположением или, реже, одиноко расположенными узлами, которые имитируют метастатическую опухоль или первичное легочное новообразование. В отличие от НСГ, при УС формируются компактные саркоидные гранулемы **без некроза или васкулита**. До сих пор ведутся дискуссии о том, может ли НСГ быть самостоятельным вариантом или поздней стадией УС. Проявления этих двух нозологий во многом сходны. Существенно затрудняет диагностику тот факт, что у пациентов с НСГ реже выявляется внутригрудная или медиастинальная лимфаденопатия с характерным повышением уровня ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке, нежели у пациентов с УС [25].

**Обязательным признаком** туберкулезных гранулем является наличие казеозного некроза. Казеозный некроз и слияние гранулем у больных туберкулезом выявляется в 61% и 48% случаев соответственно. Многочисленные клинические, эндоскопические и гистологические признаки у пациентов с болезнью Крона и с туберкулезом кишечника практически не различаются. При этом гранулемы в биоптатах выявляются соответственно у 50–80% и 15–65% больных туберкулезом кишечника и болезнью Крона [26].

Особняком в этом списке стоит гранулематозное поражение печени, и это обстоятельство представляется нам крайне важным, учитывая особенности описанного нами клинического случая. В печени можно увидеть четыре различных типа гранулем: 1) гранулема инородного тела; 2) липогранулема; 3) эпителиоидная гранулема; 4) кольцевидные гранулемы с фибрином. В гранулемах, связанных с туберкулезом, обычно наблюдается казеоз, тогда как в гранулемах, связанных с вирусным гепатитом и идиопатическими заболеваниями печени, некроз неказеозный и проявляется в меньшей степени [26]. Как следует из сказанного, именно точный морфологический «портрет» гранулем зачастую является ключом к правильному диагнозу не только поражения собственно печени, но и всего заболевания в целом.

Помимо этого, НСГ иногда дифференцируется с ГПА, при котором васкулит может быть обнаружен в редких очагах и в некотором удалении от некротизированных масс. Наоборот, при НСГ васкулит обнаруживается в очагах некроза, в больших узелковых образованиях [27].

Также необходимо помнить о целом ряде патологий, встречающихся более редко, включая синдром Блау, хроническую гранулематозную болезнь, саркоидоз, индуцированный ингибиторами ФНО- $\alpha$ , амилоидоз и другие.

В нашем случае пациентка поступила с диагнозами: РА (РФ-, АЦЦП-, АЦВ-положительный, с симметричным артритом суставов кистей и стоп); болезнь Крона (на момент госпитализации не было достаточных оснований для подтверждения данного диагноза, установленного, исходя из полученных анамнестических данных); перене-

сенный туберкулез легких (установленный по анамнестическим данным, не подтвержденный при бактериологическом исследовании). Перед нами предстала пациентка с тремя различными как по этиологии, так и по патогенезу патологическими состояниями, стереотипно протекающими с образованием гранулем. При этом с учетом результатов, полученных при повторном изучении ранее уже исследованных стекол с биопсийным материалом тканей дыхательных путей и ЖКТ, в вышеописанную триаду был добавлен НСГ.

В архивах трех медицинских учреждений в Австрии, Канаде и США был проведен поиск случаев НСГ, и только 10 из них соответствовали критериям гранулемы, некроза и гранулематозного васкулита без подтверждения инфекционной этиологии. 6 из 10 случаев морфологи отнесли к УС. Эти случаи УС продемонстрировали наличие гранулем и гранулематозного васкулита, но без некроза и полной обструкции просвета сосудов, в отличие от НСГ. Несмотря на эту разницу, авторы пришли к заключению, что НСГ не является отдельной нозологией, так как он, вероятно, представляет собой позднюю стадию УС, во время которой нарастающая сосудистая обструкция постепенно приводит к некрозу, но ишемического генеза. Однако несмотря на очень частое поражение сосудов при саркоидозе, которое выявляется в 69% случаев при открытой биопсии легкого и в 100% при аутопсии, некроз при саркоидозе встречается значительно реже: он обнаруживается в 16% хирургических биоптатов различных органов и в 19,5% при трансбронхиальной биопсии. Обычно он бывает очаговым и располагается в центре гранулем [22].

## Вывод

НСГ представляет собой четко отграниченное редкое гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, часто клинически имитирующее злокачественное новообразование и целый спектр иных патологических состояний. Характеризуется формированием саркоидноподобных гранулем с обширным некрозом и васкулитом, обычно имеет доброкачественное течение. Последние опубликованные научные данные и описанный выше клинический случай (в том числе положительный ответ на терапию ингибитором ФНО- $\alpha$ ), учитывая современные представления о патогенезе саркоидоза, позволяют предположить, что НСГ скорее является поздней стадией УС. Однако более точный ответ на поставленный в наименовании статьи вопрос можно будет получить только тогда, когда накопится и обобщится больший клинический опыт, опирающийся на научные изыскания в данной области.

*Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме № 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. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26–e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST
2. Franquet T, Franks TJ, Galvin JR, Marchiori E, Giménez A, Mazzini S, et al. Non-infectious granulomatous lung disease: Imaging findings with pathologic correlation. *Korean J Radiol*. 2021;22(8):1416–1435. doi: 10.3348/kjr.2020.1082
3. Liebow AA, The J. Burns Amberson lecture – Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:1–18. doi: 10.1164/arrd.1973.108.1.1
4. Karpathiou G, Batistatou A, Boglou P, Stefanou D, Froudarakis ME. Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1313–1319. doi: 10.1111/crj.12673
5. Corrin B, Nicholson AG. *Pathology of the lungs*; 3rd ed. New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
6. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: What do we know now? *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:252–262. doi: 10.5858/arpa.2014-0051-RA
7. Huang H, Li C, Bai C, Li Q, Zheng W, Zhu Z, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with hemoptysis: A case report and literature review. *Diagn Pathol*. 2013;8:79. doi: 10.1186/1746-1596-8-79
8. Chong Y, Lee EJ, Kang CS, Kim TJ, Song JS, Shim H. Necrotizing sarcoid granulomatosis: Possibly veiled disease in endemic area of mycobacterial infection. *J Pathol Transl Med*. 2015;49(4):346–350. doi: 10.4132/jptm.2015.04.17
9. Edwards CW. Editorial. Vasculitis and granulomatosis of the respiratory tract. *Thorax*. 1982;37:81–87. doi: 10.1136/thx.37.2.81
10. Stephen JG, Braimbridge MV, Corrin B, Wilkinson SP, Day D, Whimster WF. Necrotizing “sarcoidal” angiitis and granulomatosis of the lung. *Thorax*. 1976;31(3):356–360. doi: 10.1136/thx.31.3.356
11. Sahin H, Ceylan N, Bayraktaroglu S, Tasbakan S, Veral A, Savas R. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking lung malignancy: MDCT, PET-CT and pathologic findings. *Iran J Radiol*. 2012;9(1):37–41. doi: 10.5812/iranradiol.6572
12. Leah B, Strickland M, Fessler RG, Rojiani AM. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking an intracranial neoplasm: Clinicopathologic features and review of the literature. *Mod Pathol*. 2000;13(8):909–913. doi: 10.1038/modpathol.3880162
13. Singh N, Cole S, Krause PJ, Conway M, Garcia L. Necrotizing sarcoid granulomatosis with extrapulmonary involvement. *Am Rev Respir*. 1981;124:189–192. doi: 10.1164/arrd.1981.124.2.189
14. Le Gall F, Loeuillet L, Delaval P, Thoreux PH, Desrues B, Ramée MP. Necrotizing sarcoid granulomatosis with and without extrapulmonary involvement. *Pathol Res Pract*. 1996;192(3):306–13;discussion 314. doi: 10.1016/S0344-0338(96)80237-8
15. Shirodaria CC, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU, Wilson R. Lesson of the month: Necrotizing sarcoid granulomatosis with skin involvement. *Histopathology*. 2003;43(1):91–93. doi: 10.1046/j.1365-2559.2003.01632.x
16. AIE’ed A, ALManea H, Al-Mayouf SM. Childhood systemic sarcoid-like necrotizing granulomatous disease: Another piece of the puzzle. *Inter J Pediatr Fnd Adolescent Medicine*. 2014;1:31–34. doi: 10.1016/j.ijpam.2014.09.007
17. Momah N, Otesile A, Pawa R, Shedlofsky S. Sarcoidosis presenting as necrotizing sarcoid granulomatosis of the liver, sclerosing cholangitis, and gastric ulcer. *ACG Case Rep J*. 2014;1(3):164–166. doi: 10.14309/crj.2014.38
18. Ahmed HM, Liang DB, Giday SA, Montgomery EA, Farmer NM. Necrotizing sarcoid granulomatosis: A case report of gastric involvement. *J Hosp Med*. 2010;5(2):113–114. doi: 10.1002/jhm.499
19. Bouman KP, Slabbynck H, Cuykens EV, Galdemans D, Coolen D, Kockx M. Necrotizing sarcoid granulomatosis with uveitis: A variant of sarcoidosis? *Acta Clin Belg*. 1997;52(6):367–370. doi: 10.1080/17843286.1997.11718602
20. Schumacher C, Lohr A, Kaup M. Necrotizing sarcoid granulomatosis: Ocular manifestations in 3 children of African origin. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1370–1372. doi: 10.1001/archophthol.2011.281
21. Strickland-Marmol LB, Fessler RG, Rojiani AM. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking and intracranial neoplasm: Clinicopathologic features and review of the literature. *Mod Pathol*. 2000;13(8):909–913. doi: 10.1038/modpathol.3880162
22. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x
23. Семенова ЛА, Раденска-Лоповок СГ, Бурцева СА, Березовский ЮС, Лепеха ЛН. Некротизирующий саркоидный гранулематоз. *Архив патологии*. 2016;78(5):45–49. [Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Burtseva SA, Berезovskii YuS, Lepekhа LN. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Pathology Archive*. 2016;78(5):45–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol201678545-49
24. Васильев ВИ, Пальшина СГ, Чальцев БД, Раденска-Лоповок СГ, Сафонова ТН. Некротизирующий саркоидный гранулематоз с клинической картиной рецидивирующего «острого живота». Описание случая и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):60–68. [Vasiliev VI, Pal’shina SG, Chaltsev BD, Radenska-Lopovok SG, Safonova TN. Necrotizing sarcoid granulomatosis with clinical presentations of recurrent acute abdomen. Case report and literature review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(11):60–68 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891160-68
25. Kim JH, Nam BD, Hwang JH, Kim DW, Kim KU, Park YW. Necrotizing sarcoid granulomatosis simulating pulmonary malignancy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(49):e28208. doi: 10.1097/MD.00000000000028208
26. Almadi MA, Aljebreen AM, Sanai FM, Marcus V, Almeghaiseb ES, Ghosh S. New insights into gastrointestinal and hepatic granulomatous disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(8):455–466. doi: 10.1038/nrgastro.2011.115
27. da Paz AS, Coelho JC, Melo B, Pedreira AL, Santiago MB. Pulmonary sarcoidosis with arterial involvement. *Autops Case Rep*. 2021;8;11:2021294. doi: 10.4322/acr.2021.294

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

Пожидаев Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-1834>

Раденска-Лоповок С.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Гордеев А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Шалыгина М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-334>

Алексеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>

Седельникова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7319-8345>





## Юбилей профессора Л.П. Ананьевой

23 октября 2023 года известный российский ученый-ревматолог, прекрасный клиницист, профессор, доктор медицинских наук, обаятельная и очень привлекательная женщина Лидия Петровна Ананьева празднует свой юбилейный День рождения.

После окончания в 1973 году 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова Лидия Петровна прочно связала свою жизнь с Институтом ревматологии, поступив сначала в ординатуру, а затем в аспирантуру, которую успешно закончила, защитив в 1978 году кандидатскую диссертацию на тему «Изучение клеточного иммунного ответа на мембранные и цитоплазматические антигены стрептококка группы А у больных ревматизмом». В 1990 году Л.П. Ананьева возглавила научную группу, созданную по инициативе академика В.А. Насоновой и при активном участии академика С.В. Прозоровского (ЦННИЭМ им. Н.Э. Гамалеи), по изучению болезни Лайма, тогда еще не известного в России заболевания. Исследования Лайм-боррелиоза проводились совместно с ведущими научно-исследовательскими институтами Российской Федерации в рамках государственной программы сотрудничества с США «Артриты» и были поддержаны грантами РФФИ и Фогарти (США). Л.П. Ананьевой принадлежит первое описание в России Лайм-артрита, системных проявлений заболевания и поражения опорно-двигательного аппарата, которое позволило отличать его от других болезней суставов.

С 2004 по 2021 год Лидия Петровна возглавляла лабораторию микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а в настоящее время продолжает работать ведущим научным сотрудником уже в лаборатории системной склеродермии. Под ее руководством были инициированы исследования, посвященные изучению роли эндотелиальных клеток-предшественников в патологии ангиогенеза, оценке ангиопротективных и противовоспалительных свойств статинов при заболеваниях сосудов неатеросклеротического характера на примере склеродермической ангиопатии. В 2017–2018 гг. в лаборатории изучались различные подходы к фармакотерапии системной

склеродермии, в результате чего были сформулированы алгоритмы дифференцированного назначения иммуносупрессивных препаратов в зависимости от тяжести системной склеродермии, приводящие к снижению активности и подавлению прогрессирования болезни.

Принимая во внимание преобладание легочной патологии среди причин смертности при ревматических заболеваниях, Л.П. Ананьева с сотрудниками занялись изучением таких системных проявлений, как интерстициальные поражения легких (ИПЛ) и легочная артериальная гипертензия. По результатам исследований были предложены подходы к диагностике, правильной оценке тяжести и дифференцированной терапии ИПЛ как при системной склеродермии, так и при других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ИПЛ, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, положила начало новому научному направлению — «ревмо-пульмонологии», — в рамках которого Л.П. Ананьевой разработан и с 2022 г. реализуется пилотный проект «Ранняя диагностика системных ревматических заболеваний у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких» («РАДАР») с целью разработки и апробирования алгоритма выявления ИПЛ у пациентов с системными ревматическими заболеваниями командой врачей, включающей пульмонологов, рентгенологов, морфологов и ревматологов из четырех научных учреждений г. Москвы.

Системные иммуновоспалительные ревматические заболевания отличаются клинической вариабельностью, быстрым прогрессированием с частым развитием инвалидизации, снижением качества жизни и высокой смертностью. Эти характеристики, а также появление инновационных дорогостоящих методов терапии, предполагающих максимальную эффективность распределения материальных ресурсов, обуславливают актуальность оптимизации диагностики и персонализированной терапии этой группы тяжелых болезней, поэтому под руководством Л.П. Ананьевой в 2019–2021 гг. была выполнена масштабная фундаментальная тема «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии

системных заболеваний соединительной ткани». С участием большой группы научных сотрудников из нескольких лабораторий института было проведено комплексное изучение клинических, лабораторных, морфологических проявлений системных ревматических заболеваний (более 900 пациентов), испытаны новые лекарственные средства и применены новые схемы лечения. Полученные данные позволили научно обосновать внедрение в клиническую практику новых алгоритмов диагностики и лечения основных системных ревматических заболеваний.

Совершенно новым направлением научных исследований, выполненных под руководством Л.П. Ананьевой, были исследования, направленные на теоретическое обоснование и разработку новых технологий терапии аутоиммунных ревматических заболеваний. Они включили изучение экспериментальной анти-В-клеточной терапии генно-инженерным биологическим препаратом «Ритуксимаб» и на большом клиническом материале подтвердили подавляющее действие препарата на кожный и легочный фиброз. Доказана перспективность применения анти-В-клеточной терапии для тяжелых форм заболевания и при неэффективности стандартных подходов.

Л.П. Ананьева является представителем ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в международной организации «Всемирный склеродермический фонд» (World Scleroderma Foundation) и членом ее рабочей группы EUSTAR (The EULAR Scleroderma Trials and Research group), основным назначением которой являются координация и централизация научных исследований по системной склеродермии в Европе, достижение консенсуса в стандартах, основанных на доказательной медицине, в ведении больных, повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни и прогноза. Работа в организации позволила сотрудникам Института принять участие в выполнении более чем 40 совместных проектах, результаты которых были опубликованы в ведущих научных журналах Европы и способствовали повышению авторитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за рубежом. В 2021 г. Л.П. Ананьева была включена в состав группы из 18 экспертов, участвующих в разработке международных рекомендаций по лечению системной склеродермии по инициативе Европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями (EULAR).

Результаты научных исследований Л.П. Ананьевой изложены в 450 научных публикациях. Она является автором монографии, 12 отдельных глав в различных книгах и национальных руководствах для врачей, включая «Клинические рекомендации по ревматологии Ассоциации ревматологов России» (2010, 2017) и «Национальное руководство по респираторным заболеваниям» (2007, 2017). За последние 5 лет ей было опубликовано 53 статьи, из них 7 за рубежом. Профессор Л.П. Ананьева имеет высокие индексы цитирования: по данным РИНЦ, число цитирований автора — 48251, индекс Хирша — 27, в Scopus — 4135 и 24 соответственно.

Под руководством и научным консультированием Л.П. Ананьевой успешно защищено 9 и подготовлена к защите еще одна диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Большинство сотрудников лаборатории, руководимой Л.П. Ананьевой до 2021 г., являются ее учениками и плодотворно продолжают изучение системных иммуновоспалительных заболеваний. Л.П. Ананьева постоянно участвует в педагогической деятельности, читает лекции и проводит семинары для обучающихся в ординатуре и аспирантуре студентов, подготовила ряд учебных программ и образовательных проектов, индивидуально работает с молодыми врачами в плане подготовки презентаций и докладов на конференциях молодых ученых.

Л.П. Ананьева ведет большую научно-общественную работу, является одним из разработчиков профессионального стандарта «Врач-ревматолог» и клинических рекомендаций по ревматологии Ассоциации ревматологов России. Она много лет участвует в работе Специализированного диссертационного совета 3.1.27 по специальности «Ревматология», а также входит в состав редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология». В течение 15 последних лет Л.П. Ананьева возглавляет работу ревматологической секции Московского городского научного общества терапевтов.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», редакционная коллегия журнала «Научно-практическая ревматология» сердечно поздравляют дорогую Лидию Петровну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, неиссякаемой творческой энергии и многих лет плодотворной работы в ревматологии.





**ЭФЛЕЙРА®**  
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА  
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА  
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ\*

**40%**

пациентов достигли  
ASAS40 на 16 неделе  
терапии\*\*

**45%**

пациентов достигли  
частичной ремиссии ASAS  
через год терапии\*\*

**80%**

пациентов достигли отсутствия  
активности/умеренной активности AC  
по BASDAI и ASDAS-CPB через год терапии\*\*

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

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

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

#### Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

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

#### Краткое описание препарата Эфлейра®:

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

#### Показания к применению:

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

#### Противопоказания:

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

#### С осторожностью:

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

#### Режим дозирования:

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

#### Особые указания:

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

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

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

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

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

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

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

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

**Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту.

AC — анкилозирующий спондилит.

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

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

BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.

ASDAS-CPB — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах C-реактивный белок.

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

RU.EFL.00020.27.03.2020

**BIOSCAD**  
Biotechnology Company



Искусство  
в каждом  
движении



Узнать больше

## ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для  
терапии ревматоидного артрита<sup>1</sup>, блокирующий  
цитокин, а не рецептор<sup>2</sup>

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

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

ИЛ-интерлейкины

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

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation](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)

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 нейтронизирующего передачу сигналов через гликопротеин 130. Моноклональные антитела 2014 май-июнь; 6(3):774-82))  
Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol*. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май;16(5):448-57))

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGIA\_19.01.2022.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью 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

