

2023 61 (6)

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***
БЛАГОДАРИЯ ТОМУ, ЧТО ТРЕМФРЕЯ:

- ОБЕСПЕЧИВАЕТ СТАБИЛЬНОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ СУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ⁵
- ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ, СОПОСТАВИМЫМ С ПЛАЦЕБО²⁻⁴
- СПОСОБСТВУЕТ ПОЛНОМУ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ*

* 53% пациентов, получающих гуселькумаб, достигли и удерживали PASI 100 в течение 5 лет терапии по данным исследования VOYAGE-1^{1,2} 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(6)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

O.A. Nikitinskaya — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Иностранные члены редколлегии:

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

EDITORIAL BOARD:

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

Foreign members of the Editorial Board:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

З.С. Алекберова, Москва, Россия

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Ю.В. Муравьев — Москва, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

А.В. Смирнов, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova, Moscow, Russia

R.M. Balabanova, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

Yu.V. Murav'ev — DM, Moscow, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

A.V. Smirnov, Moscow, Russia

N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

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

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

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

Научно-практическая ревматология,
2023;61(6):633–768
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «МедиАр ПРЕСС»
Тел.: (915) 248-54-35
Отпечатано в типографии
«Печатный комбинат»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 28.12.2023
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

- Проблемы системных заболеваний соединительной ткани детского возраста в исторической перспективе 639
М.И. Каледя, И.П. Никишина

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена 650
Ю.И. Хван, А.В. Торгашина

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Блокада сигнального пути интерлейкина 6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокнины и метаболизм глюкозы 658
Л.В. Кондратьева, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Не говорите и не пишите: «болевого синдром»! Говорите — «боль»! 667
А.Е. Каратеев

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Нетрудоспособность при системной склеродермии — что известно? 672
А.А. Клименко, Е.П. Михеева, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова
- Неполная системная красная волчанка. Собственное наблюдение и обзор литературы 678
Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова, А.М. Лапа, Е.Л. Насонов

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий 689
А.А. Коломейчук

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Эффективность, безопасность и удержание на терапии натализумабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA 700
Ш. Эрдес, В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, О.Н. Аношенкова, И.Б. Виноградова, Ю.Ю. Грабовецкая, С.Ю. Давидьян, О.Е. Епифанова, Н.А. Кирюхина, Л.В. Маснева, И.В. Меньшикова, О.Н. Мироненко, Н.Е. Никуленкова, Т.В. Поварова, А.Н. Полятика, Р.Р. Самигуллина, А.Э. Сизиков, И.Н. Тютров, И.Ф. Умнова, Ю.В. Усачева, А.Л. Чудинов
- Синдром Шнитцлер — опыт диагностики, подходы к терапии, ведение пациентов по данным многоцентровой российской когорты 711
С.О. Салугина, А.В. Торгашина, Е.Ю. Борзова, В.В. Рамеев, В.Р. Городецкий, Е.С. Федоров, Н.В. Муравьева
- Остеопенический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких среди жителей низкогогорья Кыргызской Республики с учетом факторов риска 723
А.А. Асанбаева, О.В. Лобанченко, Н.Н. Бримкулов
- Остеопоротический фенотип состава тела: взаимосвязь с нутритивным статусом и физическим состоянием у женщин с ревматоидным артритом 728
О.В. Добровольская, А.Ю. Феклистов, М.В. Козырева, Н.В. Торопцова
- Клинические проявления и прогноз гигантоклеточного артериита: ретроспективное когортное исследование 735
Е.Е. Филатова, Н.М. Буланов, А.Д. Мешков, О.О. Бородин, И.О. Смитиенко, Е.В. Чачило, А.А. Нартов, А.Л. Филатова, А.В. Наумов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Провоспалительная активация моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты)	744
<i>А.И. Богатырева, Е.В. Герасимова, Т.В. Кириченко, Ю.В. Маркина, Т.В. Попкова, М.В. Шалыгина, Т.В. Толстик, А.М. Маркин, А.Н. Орехов</i>	
Антитела к карбамилированным белкам у АЦЦП-негативных и АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом	751
<i>Д.А. Дибров, А.С. Авдеева, М.Е. Диатроптов, Е.Л. Насонов</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Коксовертебральный синдром: сложности диагностики	758
<i>А.А. Каргальцев, М.А. Макаров, С.А. Макаров, А.М. Лиля</i>	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сакроилиит при подагре	763
<i>Е.М. Агафонова, М.В. Аристова, М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Ш. Эрдес, А.В. Смирнов</i>	

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Problems of systemic connective tissue diseases of childhood in historical perspective 639
Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- The evolution of international classification criteria for Sjogren's syndrome 650
Julia I. Khvan, Anna V. Torgashina

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Blockade of the interleukin 6 signaling pathway in rheumatoid arthritis: effects on obesity, adipocytokines
and glucose metabolism 658
Liubov V. Kondratyeva, Yulia S. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov

POINT OF VIEW

- Do not say or write: "pain syndrome"! You say "pain"! 667
Andrey E. Karateev

REVIEWS AND LECTURES

- Work disability in systemic sclerosis — What is known? 672
Alesya A. Klimenko, Ekaterina P. Mikheeva, Nadezhda A. Shostak, Natalia A. Demidova
- Incomplete systemic lupus erythematosus. Own observation and literature review 678
Tatiana A. Panafidina, Tatiana V. Popkova, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Capabilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies 689
Alena A. Kolomeychuk

ORIGINAL RESEARCH

- Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis:
First year results of the LIBRA post-registration safety study 700
*Shandor Erdes, Vadim I. Mazurov, Inna Z. Gaydukova, Olga N. Anoshenkova, Irina B. Vinogradova,
Yulia Yu. Grabovetskaya, Satenik Yu. Davidian, Olga E. Epifanova, Nataliya A. Kiryukhina, Lyudmila V. Masneva,
Irina V. Menshikova, Olga N. Mironenko, Natalya E. Nikulenkova, Tatyana V. Povarova, Anna N. Polyatika,
Ruzana R. Samigullina, Alexey E. Sizikov, Igor N. Totrov, Irina F. Umnova, Julia V. Usacheva, Anton L. Chudinov*
- Schnitzler's syndrome — diagnostic experience, approaches to therapy, patient management according
to a multicenter Russian cohort 711
*Svetlana O. Salugina, Anna V. Torgashina, Elena Yu. Borzova, Vilen V. Rameev, Vadim R. Gorodetskiy,
Evgeny S. Fedorov, Natalia V. Muravyeva*
- Osteopenic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease among residents of lowland of the Kyrgyz Republic
taking into account risk factors 723
Anara A. Asanbaeva, Olga V. Lobanchenko, Nurlan N. Brimkulov
- Osteoporotic phenotype of body composition: Relationship with nutritional status and physical condition in women
with rheumatoid arthritis 728
Olga V. Dobrovolskaya, Alexey Yu. Feklistov, Maria V. Kozyreva, Natalia V. Toroptsova
- Clinical manifestations and prognosis of giant cell arteritis: A retrospective cohort study 735
*Ekaterina E. Filatova, Nikolay M. Bulanov, Alexey D. Meshkov, Oleg O. Borodin, Ilya O. Smitienko,
Elizaveta V. Chachilo, Andrei A. Nartov, Anna L. Filatova, Anton V. Naumov, Pavel I. Novikov,
Sergey V. Moiseev*

Pro-inflammatory activation of monocytes in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases	744
<i>Anastasia I. Bogatyreva, Elena V. Gerasimova, Tatiana V. Kirichenko, Yuliya V. Markina, Tatiana V. Popkova, Maria V. Shalygina, Taisiya V. Tolstik, Alexander M. Markin, Alexander N. Orekhov</i>	
Anti-carbamylated protein antibodies in ACCP-negative and ACCP-positive patients with rheumatoid arthritis	751
<i>Danil A. Dibrov, Anastasia S. Avdeeva, Mikhail E. Diatropov, Evgeny L. Nasonov</i>	

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

Hip-spine syndrome: Diagnostic difficulties	758
<i>Alexander A. Kargaltsev, Maksim A. Makarov, Sergey A. Makarov, Alexander M. Lila</i>	

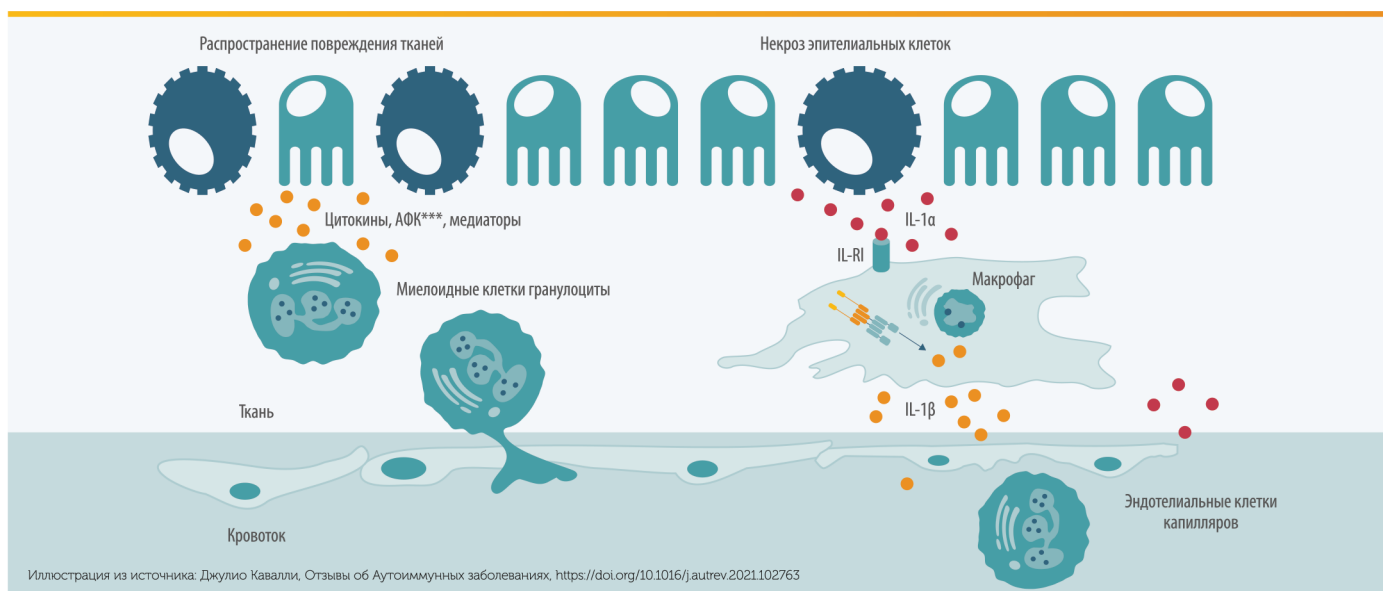
CLINICAL OBSERVATION

Sacroiliitis in gout: Difficulties of diagnosis	763
<i>Ekaterina M. Agafonova, Maria V. Aristova, Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina, Shandor Erdes, Alexander V. Smirnov</i>	

IL-1**

Мощный провоспалительный цитокин¹

IL-1** играет фундаментальную роль в развитии многих аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний²



** IL-1 — провоспалительный цитокин, продуцируемый на ранних этапах врожденного воспалительного ответа. IL-1α и IL-1β передают сигнал через один и тот же рецептор — IL-1R¹. *** АФК — активные формы кислорода.

IL-1α и IL-1β
представители
семейства IL-1**¹



Играют важную роль в местном
и системном воспалении^{3,4}



Являются ключевым звеном патогенеза
аутовоспалительных заболеваний:
ССЛ, КАПС, а также играют важную
роль в развитии сЮИА, болезни Стилла
взрослых, ревматоидного артрита²⁻⁴

ССЛ — семейная средиземноморская лихорадка; КАПС — криопирин-ассоциированные периодические синдромы; сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит.

1. Rosen-Wolff & Rubartelli. Cytokines in autoinflammation. In: Textbook of Autoinflammation. Springer; 2019, p. 111-122. (Розен-Вольф и Рубартелли. Цитокины в аутовоспалении. В: Аутовоспаление монография. Спрингер; 2019, с. 111-122). 2. Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60-77. (Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77). 3. Palomo J, et al. Cytokine. 2015;76(1):25-37. (Паломо Дж. и др. Цитокин. 2015;76(1):25-37). 4. Garlanda C, et al. Immunity. 2013;39:1003-1018. (Гарланда К. и др. Иммулитет. 2013;39:1003-1018). 5. Dinarello CA. Immunol Review. 2018;281(1):8-27. (Динарелло К. Обзоры иммунологии. 2018;281(1):8-27).

Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

Юридический адрес: 119034 г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр.1, ком. 12, этаж 5
Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483
Тел. +7(495)785 37 79; Факс: +7(495)788 11 30.
pv.russia@sobi.com, <https://sobi-russia.ru>



АО «Р-Фарм»

123154, Россия, 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 www.r-pharm

ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза
- активного псориатического артрита
- активного аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и рентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления

талс®

(иксекизумаб)

ДВИЖЕНИЯ. ПРИКОСНОВЕНИЯ. ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ



В исследовании при ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ к 52-й неделе

ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ И УСТОЙЧИВОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ^{1,2}

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR20**

55% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR50**

39% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR70**

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

В исследовании при ПСОРИАЗЕ к 12-й неделе

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ, ВКЛЮЧАЯ PASI100³

90% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI75**

71% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI90**

41% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI100**

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ПСОРИАЗОМ

В исследовании при аксиальном спондилоартрите

ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА^{4,5}

48% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40** К 16-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

53% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40** К 52-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

ACR20/50/70 – улучшение по критериям ответа на терапию Американской коллегии ревматологов на ≥ 20%/50%/70%
PASI – индекс тяжести псориаза; PASI 75/90 = улучшение на 75%/90% по сравнению с исходным уровнем по критериям PASI
ASAS40 – критерии ответа Международного общества по оценке спондилоартритов, улучшение ≥ 40

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; on behalf of the SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):79-87.
2. Van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):367-377.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс®, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2f308dfe-4e11-4089-9f88-d16e66685dd5.
4. Griffiths CEM, Reich K, Ebohm M, et al; for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015;386(9993):541-551.
5. van der Heijde D, et al. Lancet. 2018;392:2441-2451

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Талс® №ЛП-005200.

Отсканируйте QR-код с помощью камеры мобильного телефона, чтобы ознакомиться с инструкцией.



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

PM-RU-2023-7-3483
Дата одобрения 07-2023

Swixx  **BioPharma**
Современные препараты доступны для всех

ООО «Сви́кс Хэлскеа»
105064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9
Тел. +7 495 229 06 61
russia.info@swixxbiopharma.com

Данный материал разработан компанией Swixx. Компания Eli Lilly and Co. не несет никакой ответственности в отношении содержания и использования любых таких материалов.



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 препарата Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

- Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
- Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
- Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

Особые указания:

Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других 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 АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!

Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

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 С-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

Проблемы системных заболеваний соединительной ткани детского возраста в исторической перспективе

М.И. Каледа, И.П. Никишина

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

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

Контакты:
Каледа Мария Игоревна,
kaleda-mi@yandex.ru
Contacts: Maria Kaleda,
kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 15.11.2023
Принята 19.11.2023

Актуальность изучения системных заболеваний соединительной ткани с ювенильным началом для современной медицины определяется тенденцией к их росту в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. В статье представлены основные достижения в изучении этой группы заболеваний у детей с акцентом на наиболее значимые с практической точки зрения вопросы, связанные с диагностикой, классификацией, особенностями клинической картины и современными подходами к терапии.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, системная красная волчанка с ювенильным началом, системный склероз с ювенильным началом, ювенильный дерматомиозит, детский возраст
Для цитирования: Каледа МИ, Никишина ИП. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани детского возраста в исторической перспективе. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):639–649.

PROBLEMS OF SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES OF CHILDHOOD IN HISTORICAL PERSPECTIVE

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina

The relevance of study systemic connective tissue diseases with juvenile onset for modern medicine is determined by the trend towards their growth in the population, the difficulty of early diagnosis, the rapid development of disability and a poor life prognosis. The article presents the main achievements in the study of this group of diseases in children, with an emphasis on the most significant issues from a practical point of view related to diagnosis, classification, clinical features and modern approaches to treatment.

Key words: systemic connective tissue diseases, systemic lupus erythematosus with juvenile onset, systemic sclerosis with juvenile onset, juvenile dermatomyositis, childhood

For citation: Kaleda MI, Nikishina IP. Problems of systemic connective tissue diseases of childhood in historical perspective. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):639–649 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-639-649

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) представляют собой гетерогенную группу системных воспалительных заболеваний, характеризующихся наличием циркулирующих аутоантител и аутоиммунно-опосредованным поражением многих органов [1]. У истоков современного изучения СЗСТ лежит концепция о коллагенозах, выдвинутая в 1941–1942 гг., в основе которой — выявленное Р. Клеппером и соавт. сходство в изменении структуры коллагеновых волокон при системной красной волчанке и системном склерозе [2]. Позже к коллагенозам стали относить и ряд других ревматических заболеваний. Основные отечественные исследования по проблемам коллагенозов проводились клиническими школами Е.М. Тареева и А.И. Нестерова, которые получили свое дальнейшее развитие под руководством В.А. Насоновой, ставшей основоположником развития принципиально новых направлений исследований в ревматологии, позволивших разработать концепцию этиопатогенеза, диагностики и лечения СЗСТ.

В 80-е годы прошлого столетия на смену терминам «коллагенозы» и «коллагеновые болезни» пришло понятие «диффузные болезни соединительной ткани», что было связано с вы-

явлением комплексного поражения соединительной ткани при этих заболеваниях. В последние десятилетия прогресс в изучении их патогенеза, демонстрирующий многовекторный характер нарушений иммунной системы, привел к формированию термина «системные заболевания соединительной ткани». Характеризуя значение изучения СЗСТ для ревматологии в целом, нельзя не согласиться с точкой зрения выдающихся отечественных ревматологов Я.А. Сигидина, Н.Г. Гусевой, М.М. Ивановой, которые писали: «...без учения о коллагенозах невозможен был бы современный высокий уровень развития ревматологии...» [3].

Отличительной особенностью изучения этой группы заболеваний в детской ревматологии является объединение научных исследований и практического опыта, пришедших из «взрослой» ревматологии, и обширного материала общепедиатрической практики. Не случайно впервые в России диагноз системная красная волчанка (СКВ) был установлен в 1955 г. на консилиуме с участием академиков АМН СССР Ю.Ф. Домбровской и Е.М. Тареева в клинике детских болезней 1-го МОЛГМИ им. И.М. Сеченова (ныне — Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

По инициативе Ю.Ф. Домбровской в 1960 г. в клинике детских болезней создано два специализированных ревматологических отделения (отделение «Больших коллагенозов» и отделение ревматоидного артрита), а в 1963 г. была образована научная группа по изучению коллагенозов, которую возглавила академик Л.А. Исаева [4]. С этого времени началось поступательное движение к формированию современных представлений о диагностике и терапии СЗСТ в детском возрасте. Активное участие в этом процессе принимали в том числе сотрудники созданного в 1959 г. детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 20 лет назад профессором Г.А. Лыскиной были сформулированы следующие перспективы изучения СЗСТ у детей: 1) изучение клинической и иммунологической вариабельности заболеваний; 2) генетические исследования для выявления генов предрасположенности к СЗСТ; 3) разработка протоколов лечения по принципам доказательной медицины; 4) совершенствование методов профилактики и лечения сопутствующей патологии для улучшения качества жизни больных; 5) организация психологической помощи больным [4].

Актуальность проблемы СЗСТ с ювенильным началом для современной медицины определяется тенденцией к росту их числа в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом [1]. Высокий риск преждевременной смерти связан не только с «тяжестью» самого заболевания, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, обусловленных в том числе проблемой полиаутоиммунитета и возрастных особенностей ответа на терапию. Большее значение различных генетических нарушений является значимой особенностью при ювенильном дебюте СЗСТ. Исторически ревматические заболевания детского возраста, в том числе СЗСТ, рассматривались через призму аутоиммунитета, но развитие генетики с выявлением моногенных заболеваний, имеющих сходный клинический фенотип и более характерных для детского возраста, позволило рассматривать эту группу нозологий как компонент континуума иммунноопосредованных болезней от моногенных аутоиммунных через полигенные классические варианты с компонентами как в рамках аутоиммунитета, так и в рамках аутовоспаления, к моногенным аутовоспалительным заболеваниям [5].

Развитие СЗСТ в детском и подростковом возрасте имеет значительные отличия, обусловленные патофизиологическим влиянием физиологической эволюции организма. Особенно это касается пубертатного периода, который характеризуется активным формированием эндокринной системы, завершением формирования сердечно-сосудистой системы, интенсивным созреванием центральной нервной системы. Для клинко-лабораторных проявлений СЗСТ с ювенильным началом характерен длительный период неспецифических изменений в дебюте: общеконституциональных нарушений (потеря массы тела, быстрая утомляемость, субфебрилитет/фебрильная лихорадка, чувство усталости, нарушение аппетита, сонливость), повышения острофазовых маркеров, анемии, неспецифической васкулопатии, выявления широкого спектра аутоантител [1]. Большая частота сходных клинических проявлений и аутоиммунных нарушений при СЗСТ свидетельствует о наличии общих молекулярных путей их формирования [5, 6]. Особенности клинической картины во многом определяются формированием аутоиммунных нарушений в период смены доминирования врожденного иммунитета на преобладание

компонентов приобретенного иммунного ответа с дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета [7].

Среди СЗСТ у детей чаще всего встречаются так называемые «большие коллагенозы»: СКВ, системная склеродермия (ССД), ювенильные идиопатические воспалительные миопатии (ЮИВМ).

Системная красная волчанка с ювенильным началом

На сегодняшний день СКВ с ювенильным началом (юСКВ) расценивается как особый фенотип заболевания [8, 9]. В возрастной структуре СКВ доля пациентов с ювенильным началом составляет 10–25% [9–11].

Распространенность юСКВ составляет 1,89–34,1 на 100 000 детского населения, заболеваемость – 0,36–2,5 случая на 100 000 детского населения [7]. У представителей белой расы юСКВ наблюдается в 10–15 раз реже, чем ювенильный идиопатический артрит и диабет 1-го типа, тогда как у представителей азиатских народов он фиксируется приблизительно с той же частотой, что и ювенильный идиопатический артрит [12]. До 10-летнего возраста соотношение девочек и мальчиков среди заболевших составляет примерно 4:3, однако с наступлением периода полового созревания существенно преобладают девочки с соотношением 4:1; пик заболеваемости приходится на 12–14 лет [13]. При ювенильном дебюте чаще выявляется семейная агрегация и выше частота рецидивов [13]. Пациенты с юСКВ, как правило, имеют более агрессивный фенотип, характеризующийся большей частотой гемолитической анемии, поражения почек и центральной нервной системы (ЦНС), общей высокой активностью заболевания [8, 11, 13]. Если исследования по юСКВ в конце XX – начале XXI вв. делали основной акцент на изучение люпус-нефрита, то в последние годы из клинических проявлений повышенный интерес вызывают также нейropsychические нарушения и формирующийся когнитивный дефицит [14–17]. К числу приоритетных направлений на современном этапе изучения СКВ относятся биомаркеры и детализация патогенеза заболевания с особым акцентом на ювенильный дебют [14, 18–21]. Данные исследований по изучению генетической архитектуры болезни указывают на явные различия в патофизиологии ювенильной и взрослой СКВ [7, 8, 13]. Доказанная центральная роль в патогенезе аутореактивных В-клеток и интерферона (ИФН) I типа при неполном ответе на препараты, воздействующие на эти пути, подтверждает гетерогенность этих механизмов формирования заболевания [8, 19].

Разнообразие клинической картины юСКВ, вариантов течения в зависимости от пола, возраста начала и этнической принадлежности существенно осложняет своевременную диагностику и подходы к терапии [22–24]. На сегодняшний день, по данным большинства исследователей, наиболее приемлемыми по соотношению чувствительности и специфичности для педиатрической ревматологии признаны критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [25].

СКВ с дебютом в детском возрасте относится к числу нозологий с потенциально неблагоприятным прогнозом: только 13% подобных пациентов имеют безмедикаментозную ремиссию после достижения совершеннолетия [26], у них выше частота органических повреждений и ниже качество социальной адаптации, выше риск летального исхода [7, 8, 11, 13].

В настоящее время с учетом доказанной существенно большей заинтересованности генетического фактора и дефектов системы врожденного иммунитета активно обсуждается тема реклассификации юСКВ по воспалительному спектру от аутовоспаления до аутоиммунитета [13], которая включает в том числе различные варианты моногенной волчанки, рассматриваемые в основном в рамках специфической проблемы детского возраста, в отличие от классического варианта СКВ, имеющего полигенный тип наследования. На сегодняшний день имеются данные о том, что более 100 локусов связаны с восприимчивостью к полигенной (неменделевской) волчанке, и значительное число моногенных вариантов СКВ и волчаночноподобных синдромов (около 35 на сегодня) верифицируются благодаря совершенствованию новых методов секвенирования, которые могут идентифицировать редкие генетические вариации по всему геному [27, 28]. Важное значение в патогенезе СКВ имеют повышенная экспрессия генов, регулируемых ИФН I типа, дефекты в системе комплемента, дефекты апоптоза и активированные аутореактивные В-клетки [27].

Моногенная волчанка — это вариант заболевания, обычно дебютирующий в раннем возрасте, чаще у детей младше 5 лет, с тяжелыми клиническими проявлениями, нередко — с поражением ЦНС, быстрым накоплением органических повреждений, которые связаны с дефектом в определенном гене, запускающим механизм образования аутоантител с формированием фенотипа, характерного для СКВ [27, 28]. Пациенты с моногенной волчанкой имеют высокую пенетрантность либо доминантно, либо рецессивно унаследованного патогенного варианта в одном гене. Как частный случай кровное родство обуславливает значительный повышенный риск развития моногенной волчанки и должно учитываться у пациентов с семейными случаями СКВ [27–29]. Хотя больные моногенной волчанкой составляют лишь небольшую часть среди пациентов с СКВ (порядка 7%), ее изучение существенно расширяет представление о причинах и механизмах развития волчанки, а также о потенциальных стратегиях лечения [28]. Среди этих редких форм заболевания в первую очередь описаны мутации в генах, кодирующих путь комплемента. Помимо дефицита комплемента, подавляющее большинство дефектов отдельных генов, которые приводят к моногенной волчанке, относятся к категории интерферонопатий I типа. Дисбаланс опосредованных ИФН иммунных реакций обуславливает клинические особенности нозологий, классифицируемых как интерферонопатии в рамках аутовоспалительных заболеваний, которые перекрываются с СКВ (перекрест между аутоиммунитетом и аутовоспалением) [30, 31]. Кроме этих вариантов моногенной волчанки, на сегодняшний день описаны варианты, связанные с дефектами генов, которые влияют на пути адаптивного иммунитета, включая апоптоз лимфоцитов и контрольные точки развития В- и Т-клеток, а также дефекты генов, ответственных за метаболизм [29, 31, 32].

Другим важным моментом, связанным с юСКВ, является обсуждаемая вероятность перекреста между аутоиммунитетом и иммунодефицитами. Факторы риска полигенных ревматических заболеваний, в том числе юСКВ, часто ассоциированы с теми же генами, что и мутации, приводящие к возникновению синдромов первичного иммунодефицита, что подтверждает возможность его сочетания с аутоиммунными нарушениями [31, 33, 34].

Помимо особенностей патогенеза и клинической картины, современные исследования юСКВ уделяют большое внимание проблемам реализации концепции «лечения до достижения цели» (treat-to-target) с возможностью достижения и поддержания низкой активности заболевания [35, 36]. Для оценки активности юСКВ на сегодняшний день используются те же шкалы, что и для взрослых пациентов [37]. При оценке повреждения у детей, в отличие от индекса, используемого у взрослых, оценивают также задержку роста и полового развития [38]. Значительное психологическое и социальное воздействие заболевания и его лечения с учетом существующего различия в опыте и восприятии заболевания детьми и взрослыми требует комплексного, целостного подхода к лечению, учитывающего уникальные потребности этого возрастного периода [39].

Ювенильная системная склеродермия

Ювенильная ССД (юССД) (синоним — прогрессирующий системный склероз) стоит на третьем месте среди ревматических заболеваний детского возраста после ювенильных идиопатических артритов и юСКВ по частоте, а также по влиянию на качество жизни [40]. Предполагаемый уровень заболеваемости составляет 0,27 на 1 млн детского населения, распространенность — 3 на 1 млн детского населения [41, 42]. Заболевание характеризуется высокой смертностью. Выживаемость пациентов с юССД через 5, 10 и 20 лет после установления диагноза составила 89%, 87,4% и 82,5% соответственно [43]. К ведущим факторам неблагоприятного прогноза при ССД как в ювенильной, так и во взрослой популяции относят поражение сердечно-легочной системы с развитием интерстициального поражения легких (ИПЛ) и легочной артериальной гипертензии, осложняющихся сердечной недостаточностью, тяжелые аритмии [44, 45]. У детей кожный синдром наряду с классическим может быть представлен атипичными для ССД вариантами — очаговым или линейным поражением, гемиформами. Синдром Рейно развивается у 74–91% детей, может протекать стерто, что часто ассоциируется с сухими некрозами [46, 47]. Согласно исследованию L. Rutkowska-Sak и соавт. [47], около трети детей имеют поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по 22,7% — артриты и протеинурию, по 13,6% — миозит и периферическую нейропатию. Острое поражение почек по типу почечного криза не характерно для детей. Согласно последним исследованиям, при юССД выявляется высокая частота поражения легких (67–73%) [47, 48]. При этом ряд авторов отмечают недостаточную диагностическую ценность функциональных легочных тестов для юССД при высокой информативности мультиспиральной компьютерной томографии [49]. Легочная артериальная гипертензия развивается у 6–10% больных, преимущественно с лимитированной формой на поздних стадиях [45, 47, 48, 50]. В отличие от взрослых, при ювенильном дебюте преобладает диффузная форма заболевания [51]. Согласно исследованию I. Foeldvari и соавт. [52], поражение сердца при лимитированной форме наблюдается чаще (23%), чем при диффузной (3%), тогда как при последней чаще диагностировалось ИПЛ. Частота диффузной и лимитированной форм юССД не зависит от пола, но имеются данные о большей активности заболевания в дебюте у мальчиков [53]. Отличительной особенностью юССД является инвалидизирующее нарушение пропорций сегментов тела с учетом развития заболевания в период активного роста.

Основные характеристики воспалительного и фиброзирующего процессов аналогичны при развитии заболевания в детском возрасте и у взрослых, но спектр аутоантител отличается, в частности, тем, что у значительной части детей циркулируют недостаточно охарактеризованные антинуклеарные аутоантитела (АНА) [54].

Для верификации диагноза юССД используют классификационные критерии 2007 г., на основании которых диагноз подтверждается при наличии большого критерия — проксимальной склеродермии (т. е. уплотнения и утолщения кожи выше пястно-фаланговых суставов) и как минимум 2 малых критериев из 20 [55]. Имеются данные о том, что классификационные критерии ССД для взрослых достаточно чувствительны и для юССД, однако специфичность их у детей не изучена [56]. Иммунологический маркер болезни — АНА — встречается у большинства пациентов (80–97%) [57]. При исследовании селективных аутоантител антицентромерные антитела выявлены у 31,8%, антитела к топоизомеразе-I — у 18,2%, антитела к PM-Scl 100 или -75 — у 45,5%, антитела к RP11, Th/K, PCNA — в общей сложности у 27,3% пациентов с юССД [47].

По инициативе группы экспертов SHARE в 2021 г. были опубликованы рекомендации по обследованию и лечению пациентов с юССД, предложена шкала тяжести заболевания для более объективной оценки динамики состояния пациентов [58]. К сожалению, на сегодняшний день по оценке ряда экспертов, из имеющихся индексов активности ССД ни один полностью не удовлетворяет требованиям педиатрической практики [59].

Ювенильная локализованная склеродермия встречается в педиатрической практике в 10 раз чаще, чем юССД [60]. Возможность системных проявлений при этой нозологии с вовлечением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в том числе с неврологическими нарушениями, поражением сосудов, кардиореспираторными проявлениями, поражением ЖКТ и почек, приближает ее к системной форме [61]. Взрослые с ювенильным началом заболевания имеют более серьезные кумулятивные повреждения и нередко сохраняющуюся активность заболевания, что свидетельствует о необходимости более активной иммуносупрессивной терапии локализованной склеродермии с дебютом в детском возрасте.

Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии

ЮИВМ представляют собой группу заболеваний детского возраста с вариабельным иммунофенотипом. Они характеризуются поражением мышечной системы, кожи, внутренних органов и широким спектром миозит-специфических и миозит-ассоциированных аутоантител [62]. Заболеваемость ЮИВМ в возрасте от 2 до 18 лет варьирует в диапазоне от 1,9 до 4 случаев на 1 млн в год, распространенность составляет около 2,5 на 100 000 детского населения в возрасте от 2 до 16 лет [63]. Таким образом, ЮИВМ относятся к категории очень редких заболеваний у детей, но на них приходится значительная часть пациентов, получающих стационарное лечение в детских ревматологических клиниках в связи с торпидным течением, высокой частотой обострений, ведущих к развитию необратимых органных нарушений и ранней инвалидизации с существенным ухудшением качества жизни [62, 63]. На основании клинических и гистопатологических дан-

ных ЮИВМ можно разделить на различные подтипы. Наиболее распространенный подтип — ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) — встречается более чем у 80% пациентов; за ним следуют ювенильный миозит в рамках перекрестного синдрома с другими СЗСТ, иначе называемый overlap-миозит (6–11%), и ювенильный полимиозит (4–8%) [62, 64–66]. Существенно реже у детей встречаются иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, антисинтетазный синдром и амиопатический дерматомиозит [62]. Данные последних исследований позволяют предположить, что у части пациентов с исходно диагностированным ЮДМ или ювенильным полимиозитом пересмотр диагноза на основании профиля аутоантител может быть сделан в пользу иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, overlap-миозита либо антисинтетазного синдрома [67, 68].

Большинство исследователей сосредотачивают свое внимание на ЮДМ с учетом его преобладания в структуре ЮИВМ, тогда как другие варианты ЮИВМ менее изучены, и их соотношение с клиническими фенотипами у взрослых не уточнено. Медиана возраста дебюта при ЮДМ составляет 7,4 года [64]. В отличие от аналогичного заболевания у взрослых, для детей характерно более острое начало, у них чаще встречаются выраженные конституциональные проявления в дебюте (похудание, лихорадка) [66]. 8,3–21,7% пациентов на момент верификации диагноза ЮДМ могут не иметь повышения уровня ферментов мышечного распада [69, 70], что может быть обусловлено, с одной стороны, развитием заболевания у детей младшей возрастной группы с низкой мышечной массой, с другой — существенной задержкой при верификации диагноза (более 4,5 месяцев) [70, 71]. Отличительной особенностью ЮДМ от дерматомиозита взрослых является более частое развитие васкулита/васкулопатии, с которыми связаны ряд органных поражений (язвенно-некротическое поражение кожи, ЖКТ), большая частота кальциноза в детском возрасте, развитие ИПЛ [72, 73]. От 5,9 до 52% пациентов могут иметь ИПЛ [65, 74, 75]. Развитие кальциноза наблюдается в 18–47% случаев [65, 76, 77]. Имеются данные о том, что кальциноз чаще развивается при дебюте заболевания до 5 лет, а при наличии дисфагии и высокого уровня ферментов мышечного распада риск формирования кальциноза меньше [77, 78]. Около 60% пациентов с ЮДМ имеют миозит-специфические антитела (к TIF1 — 17–35%, к NXP2 — 15–25%, к MDA5 — 6–8%, к Mi2 — 4–10%), ассоциирующиеся с определенными клиническими проявлениями и прогнозом [62, 79].

Амиопатический ЮДМ встречается редко (<5% пациентов с ЮИВМ) [62]. Согласно исследованию P. Gerami и соавт. [80], у 26% детей с амиопатическим субтипом развивается классический ЮДМ с появлением характерных кожных изменений в среднем за 6 мес. до манифестации мышечного поражения. Пациенты с амиопатическим ЮДМ, как правило, имеют ярко выраженные классические кожные проявления заболевания и более ранний возраст дебюта, могут выявляться антитела к TIF1, MDA5 [81]. В настоящее время существует точка зрения, что более правильно использовать термин «клинически амиопатический дерматомиозит», поскольку при углубленном обследовании у этой группы пациентов может выявляться поражение мышц и внутренних органов [81, 82]. Возможно развитие кальциноза и язвенного поражения кожи [82], ИПЛ даже в отсутствие поражения мышц [83–85].

Антисинтетазный синдром — крайне редко встречается у детей, в связи с чем данные о нем в основном

экстраполируются из взрослой ревматологической практики; как и у взрослых, характерно наличие антител против аминоксил-тРНК-синтетаз (антисинтетазных антител) к Jo1, PL12, PL7, PL12, EJ, KS, OJ, Ha и Zo. Среди клинических проявлений описывают слабость проксимальных мышц (100%), артрит (74%), синдром «руки механика» (32%), лихорадку (63%), феномен Рейно (32%), ИПЛ (63%) [86]. Согласно данным S. Abu-Rumeileh и соавт. [85], в группе пациентов с ЮИВМ и ИПЛ антисинтетазный синдром был диагностирован у 7,8% детей.

Иммунопосредованная некротизирующая миопатия — это редкий и недавно описанный подтип ЮИВМ, отличительным признаком которого является некроз мышечных волокон с отсутствием или минимальным присутствием лимфоцитарной инфильтрации [87]. Выделяют варианты с антителами к частицам распознавания сигналов (SRP) и к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазе (HMGCR), а также вариант без аутоантител [68, 87]. Для детей с этим субтипом ЮИВМ характерны выраженная мышечная слабость и заметно повышенный уровень мышечных ферментов в сыворотке крови, могут отмечаться кожные и другие внемышечные проявления, включающие артралгии, феномен Рейно, а также ИПЛ [87]. При выявлении антител к SRP может наблюдаться дисфагия, а также поражение сердца [87, 88], при выявлении антител к HMGCR — выраженная слабость проксимальных мышц, мышечная атрофия, контрактуры и артралгии [87].

Overlap-миозит до настоящего времени не имеет единого признанного определения, поскольку разные СЗСТ могут иметь схожие клинические проявления. Согласно литературным данным, он встречается у 15–20% пациентов с юССД [89] и у 2,5–6,3% пациентов с юСКВ [90, 91]. По данным нашего исследования, в структуре ЮИВМ overlap-миозит составил 35% с преобладанием сочетания ЮДМ и юСКВ [70]. Наиболее часто выявляемыми аутоантителами при overlap-миозите являются миозит-ассоциированные аутоантитела к Ro52 (6–14%), PM/Scl (3–5%), U1RNP (4–5,6%), хотя их можно обнаружить и при других подтипах ЮИВМ [62]. Перекрестные синдромы связаны с повышенным риском внемышечных проявлений и более высоким риском смертности, в частности, из-за большей частоты ИПЛ [64, 70].

В последние годы существенные достижения отмечаются в изучении патогенеза ЮИВМ с доказательством первостепенной роли ИФН как I, так и II типа в формировании клинической картины заболевания с параллельной дисрегуляцией Т- и В-лимфоцитов [92–94].

В течение продолжительного времени для верификации диагноза ЮДМ применялись критерии A. Bohan и J. Peter [95], предложенные ими в 1975 г., с 2006 г. — международные диагностические критерии PRoS (Paediatric Rheumatology European Society) [96]. Классификационные критерии ИВМ, предложенные Европейским альянсом ревматологических ассоциаций/Американской коллегией ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) в 2017 г., также включают рекомендации по диагностике наиболее распространенного субтипа ЮИВМ — ЮДМ [97]. В отличие от предыдущих критериев, одним из преимуществ новых критериев EULAR/ACR, согласно их оценке у взрослых, является возможность выявлять амиопатический дерматомиозит [98]. В консенсусном руководстве, основанном на инициативе SHARE, которое так-

же было опубликовано в 2017 г., изложены рекомендации по диагностике ЮДМ, включая исследования для дифференциации ЮДМ от других причин мышечной слабости и выявления органных нарушений [99]. В настоящее время имеется широкий перечень специфических тестов для оценки поражения мышц и кожных покровов при ЮИВМ [100, 101]. Большое значение для верификации диагноза имеют современные инструментальные методы обследования, в том числе магнитно-резонансная томография мышц бедер и голеней в T1-взвешенном режиме и в режиме STIR (short tau inversion recovery) [102–104]. С появлением современных возможностей терапии смертность при ЮИВМ упала до 2–4%, что позволило переключить внимание исследователей на варианты с персистирующей активностью заболевания, вопросы кумулятивного повреждения органов и качества жизни, связанного со здоровьем [65, 66]. Последние годы активно разрабатываются инновационные методы тестирования больных ЮДМ и их родителей (PROMIS) для объективизации оценки психоэмоционального состояния пациентов [105, 106].

Современные успехи в изучении генетической архитектуры и патогенеза СЗСТ с наличием множественных перекрестов между заболеваниями [5, 107, 108], возможности более детального изучения спектра аутоантител, углубленного инструментального обследования с уточнением клинико-лабораторной характеристики заболевания у конкретного пациента позволили сформулировать концепцию полиаутоиммунитета. В настоящее время доказана клинически значимая вероятность сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента [109]. В детском возрасте возможно как одномоментное, так и последовательное развитие двух и более аутоиммунных заболеваний; в отличие от взрослых, чаще наблюдается так называемый «скрытый полиаутоиммунитет» — наличие аутоантител, не связанных непосредственно с уже верифицированным заболеванием и не имеющих для него прогностической ценности, но повышающих риск развития другого. Одним из основных компонентов при развитии полиаутоиммунного состояния у детей с СЗСТ является синдром Шегрена [28, 109, 110]. Согласно данным ранее проведенного нами исследования, он был диагностирован у 14,3% детей с юСКВ [111]. Наличие современных методов диагностики в последнее время в большинстве случаев позволяет отказаться от используемого ранее термина «недифференцированное СЗСТ» («недифференцируемый коллагеноз»), под которым чаще всего скрывались различные варианты перекрестных синдромов, и верифицировать два и более СЗСТ у пациента, обеспечивая большие возможности достижения цели терапии и улучшая прогноз.

Проблемы фармакотерапии системных заболеваний соединительной ткани с ювенильным началом

В основе ведения пациентов с СЗСТ лежит разработка персонализированных программ лечения, основанных на индивидуальных особенностях течения заболевания и направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения/минимизации необратимого органного повреждения и улучшения отдаленного прогноза. Это нашло отражение в разработке рекомендаций по ведению пациентов детского возраста с СЗСТ, основанных на подборе оптимального

сочетания глюкокортикоидов, синтетических базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также профилактики и лечении коморбидной патологии, осложнений заболевания и неблагоприятных реакций применяемых препаратов [37, 58, 99, 112].

На возможность достижения успеха в лечении пациентов с СЗСТ существенный отпечаток накладывают многофакторная этиология заболевания, вариабельная полиорганная клиническая картина, варианты течения и сложный иммунопатогенез [5, 6, 113]. Прогресс в фундаментальных исследованиях, который позволил улучшить понимание механизмов иммунопатологии СЗСТ, стал теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии этой группы заболеваний с применением ГИБП. Механизм действия ГИБП связан с блокированием молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета (цитокины, ИФН I типа, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов), а также иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы и патологической активации В-клеток и плазматических клеток [114]. Особый интерес с учетом данных о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СЗСТ представляет разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток [115–117]. Другим важным направлением расширения терапевтических возможностей при СЗСТ стало изучение интерфероновой пути патогенеза иммуноопосредованных заболеваний. Нарушение регуляции передачи сигналов ИФН I типа обнаруживается у многих пациентов с СКВ и другими СЗСТ, и степень этого нарушения регуляции связана с тяжестью заболевания, что делает ИФН I типа терапевтически значимыми мишенями [8, 19, 113].

Среди особенностей применения современных возможностей терапии СЗСТ у пациентов детского возраста следует отметить несколько ключевых: экстраполяция результатов, полученных в ходе изучения препаратов на взрослом контингенте; возрастные особенности нежелательных реакций на терапию наряду с продолжающимися процессами физического, умственного и психосоциального развития; существующая точка зрения о том, что ответ на эту терапию при ювенильном начале заболевания не только важен для обеспечения контроля над его активностью, но также может стать основой для будущих иммунопатологических и генетических исследований с учетом специфики иммуноопосредованных заболеваний у детей [5, 14, 118]. Достаточно мощных рандомизированных контролируемых исследований, в отличие от взрослых пациентов, недостаточно, но они имеют ключевое значение для улучшения исходов заболеваний [118].

Подавляющее большинство исследований, посвященных практическим аспектам анти-В-клеточной терапии, связано с изучением эффективности и безопасности препарата ритуксимаб (РТМ), моноклонального химерного антитела к CD20 антигену [119]. Несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний в педиатрической практике, за исключением гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита у детей в возрасте от 2 лет и старше, РТМ используется при СЗСТ у детей

с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [120–124]. На сегодняшний день в детском ревматологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой накоплен опыт применения РТМ при СЗСТ у 107 детей, начиная с 2009 года. Важным достижением фармакотерапии СКВ стала разработка препарата белимумаб, представляющего собой человеческие моноклональные антитела (IgG1 λ) к фактору активации В-клеток (BAFF, B cell activating factor), принадлежащему к семейству фактора некроза опухоли (ФНО), который является первым ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ и единственным зарегистрированным по педиатрическим показаниям [125, 126]. Начиная с 2019 г. опыт применения этого препарата у детей в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой насчитывает 30 пациентов. Опыт применения ГИБП с другими механизмами действия, включая ингибиторы ФНО- α , абатацепт и тоцилизумаб, при СЗСТ у детей более ограничен [123, 127–129].

На сегодняшний день хороший потенциал для дальнейшей реализации в лечении СЗСТ с ювенильным началом демонстрируют ингибиторы Янус-киназы [130, 131], что находит отражение и в нашей клинической практике.

Заключение

Начиная с 1960-х гг. наблюдается значительный прогресс в понимании вопросов патогенеза, диагностики, определения активности СЗСТ с ювенильным началом; появились существенно большие возможности в лечении этой группы заболеваний с улучшением долгосрочного прогноза. Тем не менее, несмотря на значительные успехи в изучении СЗСТ у детей, достигнутые к настоящему времени, их современная клиническая классификация не дает всей информации, необходимой для прогнозирования и персонализированного выбора терапии. Многие исследования выявили как молекулярные сходства, так и различия между заболеваниями этой группы, а также различия в патогенезе и клинических проявлениях одного и того же заболевания у разных пациентов. Интеграция больших объемов данных, полученных из четко определенных педиатрических когорт с различными СЗСТ с использованием различных многомерных технологических платформ, в перспективе поможет лучше выявить механизмы, лежащие в основе патологического процесса. Анализ этих данных будет необходим для точной стратификации заболевания и окажет положительное влияние на прогноз и выбор лечения.

Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования по теме «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста» FURS-2022-0001, регистрационный номер в ЕГИСУ 1021051302580-4.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tarvin SE, O'Neil KM, Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, and mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):711-737. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.001
2. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease. *Arch Pathol.* 1941;32:569-591.
3. Сигидин ЯА, Иванова ММ, Гусева НГ. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания). Руководство для врачей. М.: Медицина; 1994. [Sigidin YaA, Ivanova MM, Guseva NG. Diffuse connective tissue diseases (systemic rheumatic diseases): Guidelines for physicians. Moscow: Meditsina; 1994 (In Russ.)].
4. Лыскина Г.А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2004;2:46-52. [Lyskina GA. Problems of systemic connective tissue diseases in children. *Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky.* 2004;2:46-52 (In Russ.)].
5. McGonagle D, Aziz A, Dickie LJ, McDermott MF. An integrated classification of pediatric inflammatory diseases, based on the concepts of autoinflammation and the immunological disease continuum. *Pediatr Res.* 2009;65(5 Pt 2):38R-45R. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dbd0a
6. Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: Recent progress from GWAS. *J Autoimmun.* 2013;41:25-33. doi: 10.1016/j.jaut.2013.01.008
7. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol.* 2019;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274
8. Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus – Are children miniature adults? *Clin Immunol.* 2022;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907
9. Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ, Глухова СИ. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». *Современная ревматология.* 2022;16(5):13-21. [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, Nasonov EL, Glukhova SI. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):13-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21
10. Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJE, et al. Long-term clinical outcomes in a cohort of adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):290-301. doi: 10.1002/art.40697
11. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):345-364. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007
12. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: A nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:776-780.
13. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):488-504. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.001
14. Ardoin SP, Daly RP, Merzoug L, Tse K, Ardalán K, Arkin L, et al.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance and Lupus Foundation of America. Research priorities in childhood-onset lupus: Results of a multidisciplinary prioritization exercise. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):32. doi: 10.1186/s12969-019-0327-4
15. Appenzeller S, Pereira DR, Julio PR, Reis F, Rittner L, Marini R. Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(8):571-581. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00157-2
16. Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE). *Mol Cell Pediatr.* 2023;10(1):5. doi: 10.1186/s40348-023-00161-7
17. Каледа МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):171-177. [Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI, Stepanenko NYu. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Results from a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):171-177 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-171-177
18. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules.* 2021;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928
19. Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: Interferon and beyond. *Annu Rev Immunol.* 2023;41:533-560. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-042422
20. Li H, Wang T, Li B, Huang T, Hai Y, Huang C, et al. Bioinformatic analysis of immune-related transcriptome affected by *IFIT1* gene in childhood systemic lupus erythematosus. *Transl Pediatr.* 2023;12(8):1517-1526. doi: 10.21037/tp-23-365
21. Sestan M, Kifer N, Arsov T, Cook M, Ellyard J, Vinuesa CG, et al. The role of genetic risk factors in pathogenesis of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(7):5981-6002. doi: 10.3390/cimb45070378
22. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus.* 2020;29(5):474-481. doi: 10.1177/0961203320909156
23. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus.* 2021;30(4):597-607. doi: 10.1177/0961203320984251
24. Lythgoe H, Lj M, Hedrich CM, Aringer M. Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Immunol.* 2022;234:108898. doi: 10.1016/j.clim.2021.108898
25. Chang LS, Huang PY, Kuo HC, Tu YK, Tseng PT, Liang CS, et al. Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(9):103144. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103144
26. Falcini F, Nacci F. Systemic lupus erythematosus in the young: The importance of a transition clinic. *Lupus.* 2007;16(8):613-617. doi: 10.1177/0961203307078973
27. Alperin JM, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic lupus: A developing paradigm of disease. *Front Immunol.* 2018;9:2496. doi: 10.3389/fimmu.2018.02496
28. Harley ITW, Sawalha AH. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clin Immunol.* 2022;236:108953. doi: 10.1016/j.clim.2022.108953
29. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New horizons in the genetic etiology of systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: Monogenic lupus and beyond. *J Clin Med.* 2020;9(3):712. doi: 10.3390/jcm9030712
30. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, monogenic lupus. *J Mol Med (Berl).* 2016;94(10):1111-1127. doi: 10.1007/s00109-016-1465-5
31. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925-937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017
32. Sandling JK, Pucholt P, Hultin Rosenberg L, Farias FHG, Kozyrev SV, Eloranta ML, et al. Molecular pathways in patients

- with systemic lupus erythematosus revealed by gene-centred DNA sequencing. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):109–117. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218636
33. Al-Mayouf SM, Alreefi HA, Alsinan TA, AlSalmi G, AlRowais A, Al-Herz W, et al. Lupus manifestations in children with primary immunodeficiency diseases: Comprehensive phenotypic and genetic features and outcome. *Mod Rheumatol*. 2021;31(6):1171–1178. doi: 10.1080/14397595.2021.1886627
 34. Chan SCW, Lau CS. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Rheumatol Immunol Res*. 2021;2(3):131–138. doi: 10.2478/rir-2021-0019
 35. Ozturk K, Caglayan S, Tanatar A, Baglan E, Yener Otur G, Kavrut Kayaalp G, et al.; PeRA-Research Group. Low disease activity state in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(13):2144–2150. doi: 10.1177/09612033211054399
 36. Nakorn K, Piyaaphanee N, Sukharomana M, Pinpatanapong R, Charuvanj S. Outcomes of achieving lupus low disease activity state and damage accrual in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1655–1664. doi: 10.1007/s10067-023-06533-8
 37. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788–1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
 38. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2989–2996. doi: 10.1002/art.22048
 39. Blamires J, Foster M, Napier S, Dickinson A. Experiences and perspectives of children and young people living with childhood-onset systemic lupus erythematosus – An integrative review. *Children (Basel)*. 2023;10(6):1006. doi: 10.3390/children10061006
 40. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):576–595. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.004
 41. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):213–218. doi: 10.1002/acr.20070
 42. Beukelman T, Xie F, Foeldvari I. Assessing the prevalence of juvenile systemic sclerosis in childhood using administrative claims data from the United States. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(2):189–190. doi: 10.1177/2397198318763701
 43. Martini G, Vittadello F, Kasapçopur O, Magni Manzoni S, Corona F, Duarte-Salazar C, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of Paediatric Rheumatology European Society (PRES). Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):119–222. doi: 10.1093/rheumatology/ken388
 44. Valeur NS, Stevens AM, Ferguson MR, Effmann EL, Iyer RS. Multimodality thoracic imaging of juvenile systemic sclerosis: Emphasis on clinical correlation and high-resolution CT of pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):408–422. doi: 10.2214/AJR.14.12461
 45. Li SC. Scleroderma in children and adolescents: Localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):757–781. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002
 46. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV Jr, et al. Childhood onset systemic sclerosis: Classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol*. 2006;33(5):1004–1013.
 47. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Gazda A, Kołodziejczyk B. Juvenile systemic sclerosis – observations of one clinical centre. *Reumatologia*. 2021;59(6):367–372. doi: 10.5114/reum.2021.112350
 48. Céspedes-Cruz AI, Carranza-Muleiro RA, López-Rojas EL, Cruz-Domínguez MP, Espinosa-Gan H, Ramírez-Pérez J, et al. Pulmonary involvement in patients with juvenile systemic sclerosis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(5):385–394. doi: 10.24875/BMHIM.20000301
 49. Foeldvari I, Klotsche J, Hinrichs B, Helmus N, Kasapçopur O, Adrovic A, et al. Underdetection of interstitial lung disease in juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(3):364–370. doi: 10.1002/acr.24499
 50. Apitz C, Girschick H. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in children. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(4):1137–1143. doi: 10.21037/cdt-20-901
 51. Adrovic A, Karatemiz G, Esatoglu SN, Yildiz M, Sahin S, Barut K, et al. Juvenile and adult-onset scleroderma: Different clinical phenotypes. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;60:152197. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152197
 52. Foeldvari I, Klotsche J, Torok KS, Kasapçopur O, Adrovic A, Stanevich V, et al. Are diffuse and limited juvenile systemic sclerosis different in clinical presentation? Clinical characteristics of a juvenile systemic sclerosis cohort. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;4(1):49–61. doi: 10.1177/2397198318790494
 53. Foeldvari I, Klotsche J, Kasapçopur O, Adrovic A, Terreri MT, Sakamoto AP, et al. Gender differences in juvenile systemic sclerosis patients: Results from the international juvenile scleroderma inception cohort. *J Scleroderma Relat Disord*. 2023;8(2):120–130. doi: 10.1177/23971983221143244
 54. Stevens AM, Torok KS, Li SC, Taber SF, Lu TT, Zulian F. Immunopathogenesis of juvenile systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:1352. doi: 10.3389/fimmu.2019.01352
 55. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, Lehman TJ, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):203–212. doi: 10.1002/art.22551
 56. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
 57. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttita R, Eberhard A, Raveli A, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Systemic sclerosis in childhood: Clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3971–3978. doi: 10.1002/art.22207
 58. Foeldvari I, Culp R, Sperotto F, Anton J, Avcin T, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1651–1658. doi: 10.1093/rheumatology/keaa584
 59. Klotsche J, Torok KS, Kasapçopur O, Adrovic A, Terreri MT, Sakamoto AP, et al. Application and performance of disease activity indices proposed for patients with systemic sclerosis in an international cohort of patients with juvenile systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2023;8(3):183–191. doi: 10.1177/23971983231164700
 60. Beukelman T, Xie F, Foeldvari I. The prevalence of localised scleroderma in childhood assessed in the administrative claims data from the United States. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;4(1):77–78. doi: 10.1177/2397198318798588
 61. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2873–2881. doi: 10.1002/art.21264
 62. Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MGL, McCann L, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic inflammatory myositis: An update on pathophysiology and clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):343–362. doi: 10.1038/s41584-023-00967-9
 63. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):50–63. doi: 10.1093/rheumatology/keu289
 64. Shah M, Mamurova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, et al.; with the Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile

- idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(1):25-41. doi: 10.1097/MD.0b013e31827f264d
65. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: A multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(1):63-72. doi: 10.1002/acr.20015
 66. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016;280(1):24-38. doi: 10.1111/joim.12444
 67. Kishi T, Rider LG, Pak K, Barillas-Arias L, Henrickson M, McCarthy PL, et al.; Childhood Myositis Heterogeneity Study Group. Association of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies with DRB1*07:01 and severe myositis in juvenile myositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):1088-1094. doi: 10.1002/acr.23113
 68. Li D, Tansley SL. Juvenile dermatomyositis – Clinical phenotypes. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(12):74. doi: 10.1007/s11926-019-0871-4
 69. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3585-3592. doi: 10.1002/art.23960
 70. Калед МИ, Никишина ИП, Салугина СО, Федоров ЕС, Арсеньева СВ, Шаповаленко А.Н., и др. Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одно-центрового ретроспективного исследования. *Современная ревматология*. 2022;16(4):32-39. [Kaleda MI, Nikishina IP, Salugin SO, Fedorov ES, Arsenyeva SV, Shapovalenko AN, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):32-39 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39
 71. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, Amoroso L, Dyer A, Lipton R, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 2006;148(2):247-253. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.032
 72. Gitiaux C, De Antonio M, Aouizerate J, Gherardi RK, Guilbert T, Barnerias C, Bodemer C, et al. Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):470-479. doi: 10.1093/rheumatology/kev359
 73. Papadopoulou C, Hong Y, Krol P, Al Obaidi M, Pilkington C, Wedderburn LR, et al. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis: Endothelial injury, hypercoagulability, and increased arterial stiffness. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1253-1266. doi: 10.1002/art.41639
 74. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) – Clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1255-1260. doi: 10.1093/rheumatology/kei099
 75. Sanner H, Aalokken TM, Gran JT, Sjaastad I, Johansen B, Flato B. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):86-91. doi: 10.1136/ard.2010.131433
 76. Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, Huber AM, Hoeltzel MF; CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: A survey of pediatric rheumatologists by the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):71. doi: 10.1186/s12969-017-0199-4
 77. Mehta P, Lawrence A, Gupta L, Misra DP, Agarwal V, Misra R, et al. Long-standing and poorly controlled disease in juvenile dermatomyositis is associated with calcinosis: A real-world experience from a low-middle income country. *Rheumatol Int*. 2023 Jul 5. doi: 10.1007/s00296-023-05377-4
 78. Yi BY, Marrs J, Acharya P, Sura A, Cidon M. Risk factors for developing calcinosis in juvenile dermatomyositis: Subcutaneous and myofascial edema in initial magnetic resonance imaging. *Rheumatol Int*. 2023 Jul 11. doi: 10.1007/s00296-023-05385-4
 79. Okiyama N. Clinical features and cutaneous manifestations of juvenile and adult patients of dermatomyositis associated with myositis-specific autoantibodies. *J Clin Med*. 2021;10(8):1725. doi: 10.3390/jcm10081725
 80. Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):637-644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08055.x
 81. Mamirova G, Kishi T, Targoff IN, Ehrlich A, Curiel RV, Rider LG; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Features distinguishing clinically amyopathic juvenile dermatomyositis from juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1956-1963. doi: 10.1093/rheumatology/key190
 82. Gezgin Yildirim D, Baglan E, Güngör V, Yıldız C, Tuncce S, Bülbül M, et al. Comparison of clinical and laboratory features and treatment responses in patients with clinically amyopathic juvenile dermatomyositis and classical juvenile dermatomyositis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(8):1504-1511. doi: 10.1111/1756-185X.14773
 83. Xia J, Jiang G, Jin T, Shen Q, Ma Y, Wang L, et al. Respiratory symptoms as initial manifestations of interstitial lung disease in clinically amyopathic juvenile dermatomyositis: A case report with literature review. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):488. doi: 10.1186/s12887-021-02958-9
 84. Kishi T, Tani Y, Okiyama N, Mizuochi K, Ichimura Y, Harigai M, et al. Anti-SAE autoantibody-positive Japanese patient with juvenile dermatomyositis complicated with interstitial lung disease – A case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):34. doi: 10.1186/s12969-021-00532-2
 85. Abu-Rumeileh S, Marrani E, Maniscalco V, Maccora I, Pagnini I, Mastrolia MV, et al. Lung involvement in juvenile idiopathic inflammatory myopathy: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(10):103416. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103416
 86. Rider LG, Shah M, Mamirova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, et al.; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(4):223-243. doi: 10.1097/MD.0b013e31829d08f9
 87. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(4):21. doi: 10.1007/s11926-018-0732-6
 88. Binns EL, Moraitis E, Maillard S, Tansley S, McHugh N, Jacques TS, et al.; UK Juvenile Dermatomyositis Research Group (UK and Ireland). Effective induction therapy for anti-SRP associated myositis in childhood: A small case series and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):77. doi: 10.1186/s12969-017-0205-x
 89. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, Cooper RG, Salway F, Ollier WE, et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG). HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1786-1791. doi: 10.1093/rheumatology/kem265
 90. Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(7):776-781. doi: 10.1177/0961203320918021
 91. Martin N, Krol P, Smith S, Murray K, Pilkington CA, Davidson JE, et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group. A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland) Cohort Biomarker Study and Repository for Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):137-145. doi: 10.1093/rheumatology/keq261
 92. Moneta GM, Pires Marafon D, Marasco E, Rosina S, Verardo M, Fiorillo C, et al. Muscle expression of type I and type II interferons is increased in juvenile dermatomyositis and related to clinical and histologic features. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):1011-1021. doi: 10.1002/art.40800
 93. Wilkinson MGL, Radziszewska A, Wincup C, Ioannou Y, Isenberg DA, Manson JJ, et al. Using peripheral blood immune signa-

- tures to stratify patients with adult and juvenile inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):194–204. doi: 10.1093/rheumatology/kez252
94. Piper CJM, Wilkinson MGL, Deakin CT, Otto GW, Dowle S, Duurland CL, et al. CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} B cells are expanded in juvenile dermatomyositis and exhibit a pro-inflammatory phenotype after activation through Toll-like receptor 7 and interferon- α . *Front Immunol*. 2018;9:1372. doi: 10.3389/fimmu.2018.01372
 95. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403–407.
 96. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for juvenile dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PReS). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(8):990–993. doi: 10.1093/rheumatology/kel025
 97. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al.; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271–2282. doi: 10.1002/art.40320
 98. Patel B, Khan N, Werth VP. Applicability of EULAR/ACR classification criteria for dermatomyositis to amyopathic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):77–83.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.055
 99. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):329–340. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209247
 100. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBM-FRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S118–S157. doi: 10.1002/acr.20532
 101. Gebreamlak A, Sawicka KM, Garrett R, Goh YI, Baker KM, Feldman BM. Currently recommended skin scores correlate highly in the assessment of patients with juvenile dermatomyositis (JDM). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):63. doi: 10.1186/s12969-023-00844-5
 102. Gargh K, Al-Abadi E, Low S, Harrison K, Coles W, Davis P, et al. Juvenile Dermatomyositis Magnetic Resonance Imaging Score (JIS) does not correlate with criteria for clinically inactive disease: A single-centre retrospective evaluation. *Rheumatol Int*. 2022;42(7):1221–1226. doi: 10.1007/s00296-021-05049-1
 103. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):411–423. doi: 10.1080/14397595.2020.1718866
 104. Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. *Современная ревматология*. 2019;13(1):95–100. [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):95–100 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100
 105. Gao W, Yuan C, Zou Y, Lin H. Development and pilot testing a self-reported pediatric PROMIS app for young children aged 5–7 years. *J Pediatr Nurs*. 2020;53:74–83. doi: 10.1016/j.pedn.2020.04.003
 106. Patel REV, Lai J-S, Gray E, Chang R, Cella D, Ardalán K. Comparison of PROMIS computerized adaptive testing administered item banks vs fixed short forms in juvenile myositis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(10):abstract #433.
 107. Li YR, Li J, Zhao SD, Bradfield JP, Mentch FD, Maggadot-tir SM, et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nat Med*. 2015;21(9):1018–1027. doi: 10.1038/nm.3933
 108. Molano-González N, Rojas M, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Rodríguez Y, et al. Cluster analysis of autoimmune rheumatic diseases based on autoantibodies. New insights for polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;98:24–32. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.002
 109. Malagón C, Gomez MDP, Mosquera C, Vargas C, Gonzalez T, Arango C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):369–381. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.006
 110. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):457–472. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.005
 111. Калед МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Синдром Шегрена с дебютом в детском возрасте. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):54–60. [Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Sjögren's syndrome with juvenile onset. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):54–60 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000189
 112. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1965–1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
 113. Ramaswamy M, Tummala R, Streicher K, Nogueira da Costa A, Brohawn PZ. The pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic potential of the interferon pathway in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11286. doi: 10.3390/ijms222011286
 114. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365–374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solov'yev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Past, present, future. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):365–377 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202246
 115. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):87–97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0
 116. Werner A, Schäfer S, Zaytseva O, Albert H, Lux A, Krištić J, et al. Targeting B cells in the pre-phase of systemic autoimmunity globally interferes with autoimmune pathology. *iScience*. 2021;24(9):103076. doi: 10.1016/j.isci.2021.103076
 117. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol*. 2023;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675
 118. Welzel T, Winskill C, Zhang N, Woerner A, Pfister M. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology — What we know and what we do not know from randomized controlled trials. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):46. doi: 10.1186/s12969-021-00514-4
 119. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.

- Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
120. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, Charfi R, Ben Tekaya A, Saidane O, et al. Efficacy and safety of rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Pediatr*. 2017;187:213-219.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.002
 121. Sawhney S, Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort. *Lupus*. 2021;30(11):1829-1836. doi: 10.1177/09612033211034567
 122. Zulian F, Dal Pozzolo R, Meneghel A, Castaldi B, Marcolongo R, Caforio ALP, et al. Rituximab for rapidly progressive juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3793-3797. doi: 10.1093/rheumatology/keaa193
 123. Marrani E, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, Maccora I, Pagnini I, Simonini G. A systematic review on biological therapies in juvenile idiopathic inflammatory myopathies: An evidence gap in precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(2):457-470. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/ltjr4l
 124. Калед М.И., Никишина И.П., Николаева Е.В., Шаповаленко А.Н., Федоров Е.С., Пачкория Т.Н. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):208-214. [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkorina TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):208-214 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214
 125. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лила А.М. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
 126. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101
 127. Curiel RV, Nguyen W, Mamirova G, Jones D, Ehrlich A, Brindle KA, et al.; Abatacept in Dermatomyositis (AID) Trial Investigators. Improvement in disease activity in refractory juvenile dermatomyositis following abatacept therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(7):1229-1237. doi: 10.1002/art.42450
 128. Kalampokis I, Yi BY, Smidt AC. Abatacept in the treatment of localized scleroderma: A pediatric case series and systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):645-656. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.020
 129. Adrovic A, Yildiz M, Haslak F, Koker O, Aliyeva A, Sahin S, et al. Tocilizumab therapy in juvenile systemic sclerosis: a retrospective single centre pilot study. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):121-128. doi: 10.1007/s00296-020-04732-z
 130. Pin A, Tesser A, Pastore S, Moressa V, Valencic E, Arbo A, et al. Biological and clinical changes in a pediatric series treated with off-label JAK inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7767. doi: 10.3390/ijms21207767
 131. Chuprin J, McCormack L, Richmond JM, Rashighi M. Evaluating the use of JAK inhibitors in inflammatory connective tissue diseases in pediatric patients: An update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(3):263-272. doi: 10.1080/1744666X.2022.2047022

Калед М.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена

Ю.И. Хван, А.В. Торгашина

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: Хван Юлия Иннокентьевна, julija.hwan@gmail.com
Contacts: Julia Khvan, julija.hwan@gmail.com

Поступила 28.06.2023
Принята 10.11.2023

В данной статье представлен обзор истории развития международных классификационных критериев синдрома Шегрена Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г., рассмотрены особенности валидации и разработки предварительных Европейских критериев 1993 г., критериев Американско-Европейской группы (AECG, American European Consensus Group) 2002 г. и критериев ACR 2012 г.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, синдром Шегрена, первичный синдром Шегрена, вторичный синдром Шегрена, классификационные критерии, диагностика

Для цитирования: Хван ЮИ, Торгашина АВ. Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):650–657.

THE EVOLUTION OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION CRITERIA FOR SJÖGREN'S SYNDROME

Julia I. Khvan, Anna V. Torgashina

This article presents review of literature of the history of international classification criteria of American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) 2016, considers the features of validation and development of preliminary European criteria 1993, criteria of American European Consensus Group (AECG) 2002 and ACR 2012 criteria.

Key words: primary Sjögren's syndrome, Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome, classification criteria, diagnosis

For citation: Khvan JI, Torgashina AV. The evolution of international classification criteria for Sjogren's syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):650–657 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-650-657

Синдром Шегрена (СШ) – это хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием широкого спектра изменений систем и органов: от изолированной железистой формы (поражение слюнных и/или слезных желез) до тяжелых системных проявлений (васкулит, полинейропатия и др.), высоким риском лимфопролиферативных осложнений. Он может протекать как основное аутоиммунное заболевание (первичный СШ, болезнь Шегрена (БШ)) или развивается в рамках других иммуновоспалительных ревматических болезней и хронических аутоиммунных поражений печени (вторичный СШ) [1]. В последние годы понятие «вторичный синдром Шегрена» подвергается критике ученых. Предпочтительнее использование понятия сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний на равных позициях, где наличие СШ также подтверждается критериями, влияет на прогноз и учитывается при назначении терапии.

Введение

В 1986 г. на 1-м международном симпозиуме по СШ были представлены четыре набора критериев для постановки диагноза: Японские, Копенгагенские, Греческие и Калифорнийские [2]. Японские и Копен-

гагенские критерии сфокусированы на клинической симптоматике, стоматологическом и офтальмологическом обследовании [3, 4], в то время как Греческие и Калифорнийские основное внимание уделяли гистологической верификации поражения малых слюнных желез (МСЖ) [5, 6]. В свою очередь, ни Копенгагенские, ни Японские, ни Греческие критерии не учитывали признаки аутоиммунного поражения, то есть наличия иммунологических маркеров в сыворотке крови [3, 4, 6]. Этот симпозиум дал научному сообществу основу для обсуждений, подчеркнул сложность и необходимость объединения разных подходов к диагностике СШ и разработки общепринятого. За последние 50 лет было предложено большое количество разных вариантов критериев по всему миру, которые в дальнейшем подвергались модификации. Характеристики основных критериев суммированы в таблице 1.

Предварительные Европейские критерии (Preliminary European criteria) 1993 г.

В 1993 г. С. Vitali и соавт. [7] были разработаны предварительные классификационные Европейские критерии для использования в эпидемиологических исследованиях.

Таблица 1. Критерии синдрома Шегрена

Критерии	Характеристика	Комментарии
Предварительные Европейские критерии 1993 г. [7]	I. Офтальмологические симптомы (наличие положительного ответа хотя бы на один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости в глазах более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее ощущение «песка» или соринки в глазах? 3) Используете ли Вы слезозаменители более 3 раз в день ежедневно? II. Стоматологические симптомы (наличие положительного ответа на хотя бы один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости во рту более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее увеличение/припухлость слюнных желез? 3) Часто ли Вы запиваете водой сухую пищу? III. Офтальмологические признаки (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов): 1) тест Ширмера-1 (≤ 5 мм за 5 минут) [9]; 2) окраска бенгальским розовым (≥ 4, по шкале van Bijsterveld) [9]; IV. Гистологический признак: focus-score (FS) ≥ 1 в биоптате малой слюнной железы (фокус – это агломерат по крайней мере 50 мононуклеарных клеток; focus-score – количество фокусов в 4 мм² слюнной железы) [9]. V. Объективные признаки поражения слюнных желез (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов) [9]: 1) сцинтиграфия слюнных желез; 2) сиалография околоушных желез; 3) нестимулированная сиалометрия ($\leq 1,5$ мл за 15 мин). VI. Аутоантитела (наличие положительного результата определения хотя бы одного из следующих антител): 1) анти-Ro/SS-A или анти-La/SS-B 2) АНФ в) РФ	Достоверный первичный СШ – 4 критерия Зероатный первичный СШ – 3 любых критерия Достоверный вторичный СШ – п. I или п. II + 2 критерия из п. III–V Вероятный вторичный СШ – п. I или п. II + 1 критерий из п. III–V Критерии исключения: пре-лимфома, саркоидоз, СПИД, реакция «трансплантат против хозяина».
Модифицированные Американско-Европейские критерии (AECG) 2002 г. [10]	I. Офтальмологические симптомы (наличие положительного ответа хотя бы на один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости в глазах более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее ощущение «песка» или соринки в глазах? 3) Используете ли Вы слезозаменители более 3 раз в день ежедневно? II. Стоматологические симптомы (наличие положительного ответа хотя бы на один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости во рту более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее увеличение/припухлость слюнных желез? 3) Часто ли Вы запиваете водой сухую пищу? III. Офтальмологические признаки (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов): 1) тест Ширмера-1 без анестезии (≤ 5 мм за 5 минут); 2) окраска бенгальским розовым или другим красителем (≥ 4, по шкале van Bijsterveld). IV. Гистологический признак: в биоптатах малых слюнных желез (полученных через нормальную слизистую оболочку) очаговый лимфоцитарный сиалоаденит, оцениваемый экспертом-гистологом, с числом фокусов (FS) ≥ 1, определяемым как количество лимфоцитарных фокусов (которые примыкают к нормальным ацинусам и содержат более 50 лимфоцитов) в 4 мм² слюнной железы. V. Объективные признаки поражения слюнных желез (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов): 1) нестимулированная сиалометрия ($\leq 1,5$ мл за 15 минут); 2) сиалография околоушных желез: диффузная сиалозктазия или паренхиматозный паротит (облачка, полости или разрушение) без очевидной обструкции основных протоков; 3) сцинтиграфия слюнных желез: задержка поглощения, уменьшение концентрации и/или отсроченное выведение контраста. VI. Аутоантитела (наличие в сыворотке следующих аутоантител): 1) анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B	Первичный СШ – 4 любых критерия (обязательный п. IV или п. VI) Вторичный СШ – диффузное заболевание соединительной ткани + п. I или п. II + 2 критерия из п. III–VI Критерии исключения: облучение головы и шеи в прошлом, вирусный гепатит С, СПИД, пре-лимфома, саркоидоз, применение антихолинергических препаратов, реакция «трансплантат против хозяина».

Критерии ACR 2012 г. [11]	1. Анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B или РФ и АНФ $\geq 1:320$. 2. Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в биоптате МСЖ с FS $\geq 1/4$ мм ² . 3. Индекс окраски глаза (OSS) $\geq 3^*$.	Первичный СШ – 2 критерия из 3. Критерии исключения: облучение головы и шеи в прошлом, вирусный гепатит С, СПИД, саркоидоз, амилоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», IgG4-ассоциированное заболевание.
Критерии ACR/EULAR 2016 г. [12]	Данные критерии применимы: – либо при наличии симптомов сухости в глазах или во рту (при положительном ответе хотя бы на один из вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости в глазах более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее ощущение «песка» или соринки в глазах? 3) Используете ли Вы слезозаменители более 3 раз в день ежедневно? 4) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости во рту более 3 месяцев? 5) Часто ли Вы запиваете водой сухую пищу? – либо при наличии хотя бы одного положительного домена по ESSDAI [13, 14]. Критерии: – очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в биоптате МСЖ с FS $\geq 1/4$ мм ² – 3 балла; – анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B – 3 балла; – индекс окраски глаза OSS ≥ 5 (или по шкале van Bijsterveld ≥ 4) хотя бы одного глаза – 1 балл; – тест Ширмера ≤ 5 мм/5 мин хотя бы одного глаза – 1 балл; – нестимулированная сиалометрия $\leq 0,1$ мл/мин – 1 балл.	Первичный СШ – 4 балла и более Критерии исключения: облучение головы и шеи в прошлом, вирусный гепатит С, СПИД, саркоидоз, амилоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», IgG4-ассоциированное заболевание.

Примечание: СШ – синдром Шегрена; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; FS – focus-score; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; АЕССГ – Американско-Европейская группа (American-European Consensus Group); АСР – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); МСЖ – малые слюнные железы; OSS – ocular staining score; * – при условии, если не использует капли от глаукомы ежедневно, не было операций на роговице, косметической коррекции век за последние 5 лет; EULAR – Европейского альянса ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); ESSDAI – индекс активности СШ (Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)

В их создании принимало участие 26 крупных центров из Израиля и 11 стран Европы. На первом этапе был валидирован опросник по жалобам на сухость в глазах и во рту для оценки сухого синдрома; в результате была выбрана наилучшая комбинация из 3 пунктов, обладающих наиболее высокой специфичностью и чувствительностью. На втором этапе была проведена валидация диагностических тестов для офтальмологического, стоматологического, гистологического и иммунологического обследования. Исходя из этих критериев, диагноз мог быть полностью основан на субъективных данных и тестах, которые имеют низкую специфичность для СШ (тест Ширмера, сиалометрия). Предварительные Европейские критерии – это первые утвержденные классификационные критерии с высокой чувствительностью и специфичностью, которые были приняты и признаны повсеместно [8].

Американо-Европейские критерии (АЕССГ, American-European Consensus Group) 2002 г.

В последующие годы предварительные Европейские критерии подверглись критике, поскольку при различных комбинациях признаков можно было неправильно диагностировать СШ в его отсутствие. В 2002 г. С. Vitali и соавт. [10] модифицировали предварительные Европейские критерии. Для формирования критериев впервые применялся тот же статистический метод, что и при разработке критериев АСР по ревматоидному артриту (РА) 1987 г. [15] и системной красной волчанке 1982 г. [16]. По данной ме-

тодологии пациенты были предварительно классифицированы как имеющие заболевание или как здоровые на основании клинического заключения врача. Впоследствии статистический анализ позволил найти наилучшую комбинацию критериев, способных различать пациентов, имеющих заболевание и подозрительных на его наличие. При разработке критериев были внесены изменения в методы оценки желез: добавлено проведение теста Ширмера-1 без анестезии и стимуляции слезоотделения; учитывая отсутствие розового бенгальского во многих странах, предложена альтернатива в виде флюоресцеина для окрашивания роговицы и лиссаминового зеленого для конъюнктивы; модифицированы указания по гистологическому исследованию по Т.Е. Daniels и J.P. Whitcher [17]; предложена оценка сиалографии околушнных желез по Н. Rubin и М. Holt [18] и проведение скинтиграфии по методу G.L. Schall и соавт. [19].

Некоторые погрешности в отборе критериев могли возникнуть из-за особенностей статистического анализа, предварительной классификации и выборки по определенным тестам. В отсутствие золотого стандарта для диагностики СШ статистический метод экспертных оценок был признан надежной методикой [20].

Ключевым отличием Американо-Европейских от Европейских предварительных критериев является введение гистологического критерия и присутствие анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B в качестве обязательного критерия, что подчеркивает специфику заболевания и делает отбор пациентов более строгим.

Критерии Американской коллегии ревматологов 2012 г.

В дальнейшем появилась необходимость более простых, ясных, удобных для применения критериев, обладающих высокой специфичностью для использования в клинических исследованиях. В 2012 г. С.Н. Shiboski и соавт. [12] предложили новые классификационные критерии СШ. На первом этапе участники сформировали набор признаков для новых критериев. Для оценки слюнных желез были выбраны стимулированная и нестимулированная сиалометрия, проведение биопсии МСЖ для выявления очагового лимфоцитарного сиалоаденита и определения индекса морфологической активности (FS, focus score) [21]. В офтальмологические методы обследования включены индекс окраски глаза (OSS, ocular staining score), время разрыва слезной пленки и тест Ширмера без анестезии. Окраска бенгальским розовым была окончательно исключена из критериев, поскольку оказалась токсична для эпителиальных клеток, и этот краситель заменен на флюоресцеин для роговицы и лиссаминовый зеленый для конъюнктивы. Их эффективность для оценки сухого кератоконъюнктивита была доказана ранее [22, 23].

Эксперты пришли к консенсусу, что антитела к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) и/или La/SS-B (анти-La/SS-B) являются наиболее специфическими маркерами СШ. Ревматоидный (РФ) и антинуклеарный (АНФ) факторы могут служить удовлетворительной заменой при отрицательных результатах определения анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B. Для оценки поражения глаз был введен OSS $\geq$ 3 (с применением лиссаминового зеленого и флюоресцеина). По мнению стоматологов, фокальный лимфоцитарный сиалоаденит в биоптате МСЖ с FS $\geq$ 1 лучше всего отражал изменения слюнных желез, а проведение как сти-

мулированной, так и нестимулированной сиалометрии посчитали неподходящими методами оценки [12].

В результате широкого валидационного анализа для классификации пациентов по наличию СШ были определены наилучшие комбинации чувствительности и специфичности при FS $\geq$ 1 (83,5% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 79,1–88,2) и 82,3% (95% ДИ: 78,1–85,8) соответственно) и наличии анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B (83,7% (95% ДИ: 78,0–89,3) и 91,5% (95% ДИ: 87,8–94,9) соответственно). Из 10 первоначально выбранных экспертами показателей были выделены 5 наиболее статистически важных: FS $\geq$ 1, наличие анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B, РФ, АНФ $\geq$ 1:320, OSS $\geq$ 3 [12], которые и были включены в окончательные критерии.

Критерии ACR/EULAR 2016 г.

Для обеспечения сопоставимости различных исследуемых популяций в клинических испытаниях необходим был консенсус ACR и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по классификации СШ. В 2012 г. исследователи из международного совместного клинического альянса по СШ (SICCA, Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) и оперативной группы EULAR по СШ (EULAR Sjögren's Task Force) объединились и создали международную рабочую группу по критериям СШ (International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group). Для создания критериев использовались более современные методы, успешно примененные для валидации классификационных критериев ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 [24] и системной склеродермии ACR/EULAR 2013 [25]. На рисунке 1 схематически представлена краткая методология разработки критериев.

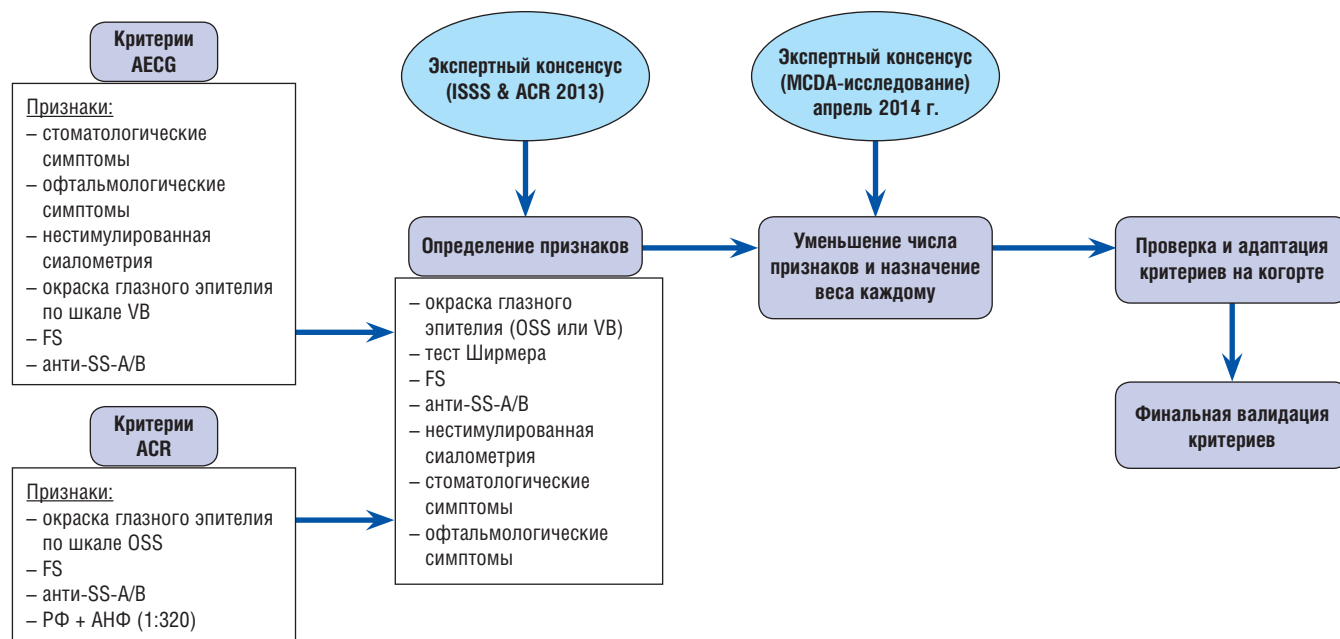


Рис. 1. Схема разработки критериев синдрома Шегрена ACR/EULAR 2016: AECG – Американско-Европейская группа (American European Consensus Group); ISSS – Международный симпозиум по синдрому Шегрена (International Symposium Sjögren's Syndrome); ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); MCDA – многокритериальный анализ решений (multi-criteria decision analysis); VB – van Bijsterveld's; FS – число фокусов (focus score); OSS – индекс окраски глаза (ocular staining score); РФ – ревматоидный фактор; АНФ – антинуклеарный фактор. Рисунок адаптирован из источника [12]

Исследователи из рабочей группы сформировали предварительный перечень признаков для новых критериев, сравнив статистические анализы критериев ACR и AECG, полученные по базе данных когорты SICCA. После проведения предварительного этапа были отобраны все 7 параметров (рис. 1), кроме РФ и АНФ, так как лишь малое количество пациентов с данными иммунологическими маркерами удовлетворяло критериям ACR. OSS $\geq$ 5 был приравнен к счету по шкале van Bijsterveld's $\geq$ 4 [12].

Для создания критериев использовали три когорты, критерием включения в них являлось наличие сухого синдрома: 1) когорта SICCA состояла из 3514 пациентов (1578 пациентов удовлетворяли критериям ACR); 2) Парижская (Paris-Sud) когорта включала 1011 пациентов (440 пациентов удовлетворяли критериям AECG); 3) Когорта фонда медицинских исследований Оклахомы (OMRF, Oklahoma Medical Research Foundation) была представлена 837 пациентами (279 пациентов удовлетворяли критериям AECG) [12].

Для уменьшения числа признаков, определения более точного набора тестов и их удельной значимости был использован многокритериальный анализ решений (MCDA, multi-criteria decision analysis) [24], основанный на попарной расстановке альтернатив, каждая из которых определяется выбранными критериями. По результатам анализа из 7 параметров самый высокий вес получили очаговый лимфоцитарный сиалоаденит с FS $\geq$ 1 и позитивность по анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B, затем OSS $\geq$ 5, нестимулированная сиалометрия $\leq$ 0,1 мл/мин, тест Ширмера $\leq$ 5 мм/5 мин, а офтальмологические и стоматологические субъективные симптомы заняли последние места. Несмотря на то, что хотя бы одна из субъективных жалоб наблюдалась более чем у 94% участников, субъективные симптомы были расценены как недостаточно специфичные [12].

Офтальмологические и стоматологические симптомы, анти-La/SS-B были исключены, так как не появлялись на сравнение. Однако субъективные жалобы на сухость в глазах или во рту были критериями включения в три когорты, используемые в данном исследовании, в связи с чем эксперты приняли решение применять их, а также domen валидированного индекса активности СШ EULAR (ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) [13, 14] в качестве предварительных требований для использования критериев.

Использование 3-этапного метода случай/контроль, при помощи исследовательского электронного сбора данных (REDCap, Research Electronic Data Capture) [26] позволило установить диагноз СШ среди 49 сложно классифицируемых случаев и в группе контроля с чувствительностью 83% (95% ДИ: 66–93) и специфичностью 100% (95% ДИ: 77–100) [12].

На последних этапах валидации был проведен ряд важных статистических анализов, в ходе которых каждому параметру, включенному в критерии, было присвоено определенное количество баллов, и для подтверждения диагноза СШ была принята величина оценки симптомов $\geq$ 4.

Обсуждение

По мнению S.J. Bowman и соавт. [27], предварительные Европейские критерии представляют собой упрощенную диагностическую систему из 6 пунктов, которая объединила основные признаки заболевания. Тот факт,

что наиболее специфические из них (гистологические и иммунологические) могли быть проигнорированы для постановки точного диагноза, привел к пересмотру и созданию критериев AECG, которые требовали наличия хотя бы одного из этих признаков. Переход от более гибких предварительных Европейских критериев к более строгим критериям AECG привел к набору в клинические исследования более запущенных больных с более типичным течением заболевания, исключая пациентов с субклиническими и начальными формами.

Критерии ACR были основаны в большей степени на результатах объективных тестов и, вероятно, позволяли выявлять пациентов с характерной и типичной картиной СШ [27]. Однако применяя данные критерии, можно было подтвердить диагноз при отсутствии аутоиммунных нарушений или при других состояниях, вызывающих сухость и изменения в биоптате МСЖ. С. Baldini и соавт. [28] поддержали идею, что РФ может быть добавлен к серологическому разделу в качестве моста между симптомами сухости и лежащим в основе СШ аутоиммунным процессом, особенно в негативной по анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB популяции. Вероятно, РФ в сочетании с криоглобулинемией и другими серологическими биомаркерами, в первую очередь с АНФ, может оказаться весьма специфичным для СШ и использоваться в качестве прогностического маркера течения заболевания.

Когорты, в которых валидировали критерии AECG и ACR, включали пациентов с наличием жалоб на сухость [11, 27]. Таким образом, данные критерии можно оптимально использовать именно у пациентов с сухим синдромом. При этом ни один из критериев не был апробирован у пациентов без сухого синдрома, и возможность их применения у таких больных не изучалась.

A. Rasmussen и соавт. [29] предполагают, что пациенты, соответствующие критериям AECG, но не ACR, считались больными СШ, в то время как пациенты, удовлетворяющие только критериям ACR, в большинстве случаев не считались таковыми; то есть в основном авторы поддерживают критерии AECG, а не критерии ACR. Исследователи подчеркивают, что критерии AECG могут применяться для подтверждения диагноза в кабинете ревматолога при отсутствии возможности проведения биопсии или офтальмологического обследования, однако важность этих методов не оспаривается [27]. В исследовании A. Rasmussen и соавт. [29], как и в работе S.C. Shiboski [11], есть пациенты, которые удовлетворяют одним критериям, но не соответствуют другим. Это маленькая группа, и не ясно, как она может повлиять на результаты клинического испытания [27].

Критерии AECG используются более 10 лет, на них основаны более 1300 опубликованных статей, включая материалы клинических испытаний [27]. Они послужили основой для разработки показателей активности болезни [13, 14]. Эти критерии не идеальны [11, 29], но являются наиболее подробными, используют максимальное количество показателей и поэтому до сих пор актуальны.

Критерии ACR/EULAR 2016, которые были приняты как ACR, так и EULAR – это комбинация критериев AECG и ACR, охватывающая оба набора признаков. Они включают только объективные методы оценки. Кроме того, они основаны на взвешенной сумме позиций [30]. Сцинтиграфия и сиалография редко использовались в связи с техническими сложностями, и их исключение не повлияло на возможность постановки диагноза СШ. Был признан

системный характер СШ, что позволило диагностировать СШ у пациентов с внежелезистыми проявлениями. Порог оценки окрашивания глаз по OSS был увеличен до 5 из-за более высокой специфичности [29] по сравнению с предыдущей оценкой — 3 [11]. Иммунологический профиль включил только анти-Ro, а АНФ, РФ, изолированные анти-La были исключены из критериев. АНФ и РФ присутствовали в качестве признаков СШ во многих предыдущих наборах критериев [7, 11, 31], но считались слишком неспецифичными, чтобы их можно было использовать в новых критериях. Исключение изолированных анти-La было основано на надежных данных, показывающих, что анти-Ro обычно обнаруживаются либо отдельно, либо одновременно с анти-La, тогда как анти-La редко существуют изолированно [32]. Использование высокочувствительных анализов часто приводит к обнаружению изолированных анти-La с последующими трудностями в интерпретации результатов.

Японские исследователи Н. Tsuboi и соавт. [33] первыми оценили критерии ACR/EULAR 2016 на большой когорте из 499 человек. Авторы продемонстрировали, что новые критерии обладают высокой чувствительностью (95,4%), но меньшей специфичностью (72,1%) при применении к пациентам с СШ или подозрением на СШ по сравнению с критериями AECG, ACR. Степень совпадения результатов применения критериев AECG, ACR и ACR/EULAR 2016 как для подтверждения, так и для исключения СШ была низкой. Эти данные отличаются от результатов, полученных S.C. Shiboski и соавт. [11], которые показали высокую чувствительность (96%) и специфичность (95%) критериев ACR/EULAR 2016 и высокую степень совпадения как с AECG ($\kappa=0,91$), так и с ACR ($\kappa=0,82$). Эти несоответствия, вероятно, связаны с 8 пациентами с СШ и 11 случаями без СШ в японской когорте, которые удовлетворяли только критериям ACR/EULAR 2016. Исследование имело несколько ограничений: анализ был выполнен в ретроспективной когорте с неполными данными, у части пациентов нестимулированная сиалометрия была заменена на стимулированную; кроме того, клинический диагноз использовался в качестве золотого стандарта вместо экспертной оценки.

По мнению японских авторов, максимально высокая чувствительность критериев ACR/EULAR 2016 может иметь некоторые преимущества для отбора пациентов с СШ в клинические исследования. С другой стороны, была подтверждена самая низкая специфичность критериев ACR/EULAR 2016 для японских пациентов с СШ. При этом высокая специфичность признана наиболее важным аспектом, поскольку предотвращает участие субъектов без СШ в клинических исследованиях [33].

Фенотип СШ при постановке диагноза сильно зависит от географического положения и этнической принадлежности [34], что, вероятно, и повлияло на низкую специфичность, наблюдаемую в исследовании с участием азиатских пациентов.

В работе голландских ученых J.F. van Nimwegen и соавт. [35] 34 (30%) из 114 обследованных пациентов группа экспертов классифицировала как больных СШ и 80 (70%) — как здоровых. При использовании биопсии МСЖ оценка, согласно критериям ACR/EULAR 2016, в 87% случаев совпадала с экспертной классификацией, но некоторые пациенты могли быть ошибочно классифицированы как больные СШ. Интересно, что чувствительность критериев ACR/EULAR 2016 выше при использовании биопсии МСЖ,

а специфичность — при использовании биопсии околоушной слюнной железы.

При анализе эффективности отдельных пунктов ACR/EULAR 2016 гистологическое обследование с подсчетом FS, анти-Ro и OSS показали высокую точность для подтверждения СШ, тогда как тест Ширмера и нестимулированная сиалометрия — низкую, поскольку они были положительными у многих пациентов без СШ. Тест Ширмера и нестимулированная сиалометрия — методы, не способные различать причины сухости, часто дают положительные результаты у пациентов с дисфункцией экзокринных желез, не связанной с СШ. Это объясняет низкую эффективность данных методик в диагностике СШ [36, 37]. OSS имеет более важное значение в диагностике поражения глаз при СШ, однако OSS должен выполнять обученный офтальмолог, который не всегда доступен. Таким образом, включение теста Ширмера и нестимулированной сиалометрии в критерии ACR/EULAR 2016 расширило возможности их использования.

Критерии ACR/EULAR 2016 имели более высокую чувствительность, но более низкую специфичность, чем критерии ACR [30]. Как и ожидалось, критерии ACR/EULAR 2016 работали так же, как и критерии AECG, показав равную статистическую значимость в когортах [30]. Однако критерии ACR/EULAR 2016 имеют ряд преимуществ перед критериями AECG в текущей повседневной практике. Например, лимфома, частое осложнение СШ, больше не входит в критерии исключения ACR/EULAR 2016, и другие критерии исключения также были скорректированы.

Кроме того, были описаны возможные трудности диагностики, такие как отказ пациента от проведения биопсии, низкая доступность OSS, частое отсутствие анти-Ro у пациентов при наличии других иммунологических маркеров, не входящих в последние критерии.

Классификационные критерии не предназначены для диагностики заболевания. Они представляют собой инструмент отбора однородных групп пациентов для клинических исследований, обеспечивая максимально возможное единообразие. Классификационные критерии могут использоваться для диагностических целей только тогда, когда они обладают максимально возможной чувствительностью и специфичностью. Ни одни из обсуждаемых критериев не достигают этих уровней, что неизбежно приводит к диагностическим ошибкам: очевидно, что у некоторых пациентов с СШ корректный диагноз не будет установлен, а часть больных, не имеющих этого заболевания, могут быть ошибочно расценены как пациенты с СШ [38]. Для того чтобы минимизировать количество диагностических ошибок, некоторые исследователи рекомендуют проводить наиболее полное диагностическое обследование с использованием всех доступных методик [35].

После создания последних классификационных критериев ACR/EULAR 2016 в международном сообществе [39–43] обсуждается роль ультразвукового исследования слюнных желез в диагностике СШ. В настоящее время этот метод не включен ни в один из наборов критериев, но все чаще используется в клинической практике и может стать компонентом критериев СШ в будущем или дополнительным методом оценки слюнных желез, учитывая неинвазивность и удобство его применения, что особенно важно для включения в клинические исследования. Использование ультразвука в критериях потребует

стандартизации и валидации, прежде чем его можно будет считать надежным инструментом для диагностики.

Диагностика СШ по-прежнему трудна: не везде доступны необходимые методы оценки слюнных и слезных желез, интерпретация результатов имеющихся методов обследования затруднена, в связи с чем постановка диагноза СШ часто проводится только на основании жалоб на сухость и является ошибочной.

В Российской Федерации на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2001 году была предпринята попытка создания диагностических критериев для первичного и вторичного СШ, которые были опубликованы, но не были валидированы должным образом. Отличительной особенностью данных критериев является использование максимально полного набора существующих методов обследования желез и иммунологических маркеров СШ. Данные критерии позволяют диагностировать заболевание на ранних стадиях, а также у пациентов, не имеющих анти-Ро, и до сих пор не утратили своей актуальности в ряде случаев [1].

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. Prause JU, Manthorpe R, Oxholm P, Schiødt M. Definition and criteria for Sjögren's syndrome used by the contributors to the First International Seminar on Sjögren's syndrome — 1986. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:17-18.
3. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:26-27.
4. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:19-21.
5. Fox RI, Robinson C, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First international symposium on Sjögren's syndrome: Suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:28-30.
6. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:22-25.
7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Ben-civelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993;36(3):340-347. doi: 10.1002/art.1780360309
8. Daniels TE. Do we need new diagnostic criteria for Sjögren's syndrome? *Presse Med.* 2012;41(9 Pt 2):441-449. doi: 10.1016/j.lpm.2012.05.023
9. Workshop on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome: I. Questionnaires for dry eye and dry mouth. II. Manual of methods and procedures. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7:212-219.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al.; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-558. doi: 10.1136/ard.61.6.554
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-487. doi: 10.1002/acr.21591
12. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al.; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
13. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-1109. doi: 10.1136/ard.2009.110619
14. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open.* 2015;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324. doi: 10.1002/art.1780310302
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277. doi: 10.1002/art.1780251101
17. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37(6):869-877. doi: 10.1002/art.1780370615
18. Rubin H, Holt M. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am J Roentgenol.* 1957;77:575-598.
19. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA.* 1971;216(13):2109-2116.
20. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: We actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):476-478. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202565
21. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2021-2030. doi: 10.1002/art.30381
22. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology.* 1992;99(4):605-617. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31947-5

В настоящее время не существует валидированных диагностических критериев СШ, поэтому во избежание диагностических ошибок необходимо комплексное полноценное обследование пациента с оценкой офтальмологического, стоматологического и иммунологического статусов.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051402790-6.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

23. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405-415. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
25. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
26. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
27. Bowman SJ, Fox RI. Classification criteria for Sjogren's syndrome: Nothing ever stands still! *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):1-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203953
28. Baldini C, Talarico R, Luciano N, Tavoni A, Bombardieri S. Are the revised American European Consensus Criteria too stringent for primary Sjogren's syndrome (pSS)? The experience on a large monocentric cohort of pSS patients. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):391.
29. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203845
30. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: What's new? *BMC Med*. 2017;15(1):69. doi: 10.1186/s12916-017-0837-1
31. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986;29(5):577-585. doi: 10.1002/art.1780290501
32. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome – Study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(3):238-251. doi: 10.1007/s12016-007-8003-8
33. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1980-1985. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210758
34. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al.; EULAR-SS Task Force Big Data Consortium. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1042-1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209952
35. van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, Haacke EA, van der Vegt B, Sillevs Smitt-Kamminga N, et al. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):818-825. doi: 10.1093/rheumatology/kex495
36. Delli K, Spijkervet FK, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Xerostomia. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:109-125. doi: 10.1159/000358792
37. Fiscella RG. Understanding dry eye disease: A managed care perspective. *Am J Manag Care*. 2011;17(Suppl 16):432-439.
38. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):94-95. doi: 10.1136/ard.62.1.94
39. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):768-772. doi: 10.1093/rheumatology/keh588
40. Delli K, Dijkstra PU, Stel AJ, Bootsma H, Vissink A, Spijkervet FK. Diagnostic properties of ultrasound of major salivary glands in Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Oral Dis*. 2015;21(6):792-800. doi: 10.1111/odi.12349
41. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boissramé-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: Toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):216-225. doi: 10.1002/art.37698
42. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: A highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):146. doi: 10.1186/s13075-015-0657-7
43. van Nimwegen JF, Mossel E, Delli K, van Ginkel MS, Stel AJ, Kroese FGM, et al. Incorporation of salivary gland ultrasonography into the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):583-590. doi: 10.1002/acr.24017

Хван Ю.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Блокада сигнального пути интерлейкина 6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокины и метаболизм глюкозы

Л.В. Кондратьева¹, Ю.Н. Горбунова¹, Т.В. Попкова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Кондратьева Любовь Валерьевна, kondratyeva.liubov@yandex.ru
Contacts: Liubov Kondratyeva, kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 03.11.2023
Принята 10.11.2023



Кондратьева Л.В. – КМН, старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Горбунова Ю.Н. – КМН, научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



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



Насонов Е.Л. – ДМН, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Интерлейкин (ИЛ) 6 — один из ключевых цитокинов, роль которого в развитии воспаления при ревматоидном артрите (РА) хорошо доказана. Гораздо хуже изучены плейотропные эффекты самого цитокина и генно-инженерных препаратов (ГИБП), ингибирующих его биологическое действие. В обзоре представлены сведения о воздействии ИЛ-6 и ГИБП, блокирующих его сигнальный путь, на жировую ткань, метаболизм глюкозы и уровень адипоцитокinov при РА. Показано, что длительная блокада рецепторов ИЛ-6 не приводит к накоплению жировой ткани и улучшает контроль гликемии, хотя не ясно, связан ли подобный эффект только с противовоспалительными свойствами тоцилизумаба и сарилумаба. Более того, до конца не понятен механизм такого благоприятного действия, поскольку данные о повышении чувствительности периферических тканей к инсулину на фоне терапии тоцилизумабом неоднозначны. Возможно, определенную роль играют изменения взаимоотношений адипоцитокinov или гормонов.

Ключевые слова: интерлейкин 6, тоцилизумаб, сарилумаб, ожирение, адипоцитокины, адипонектин, лептин, резистин, висфатин, инсулинорезистентность, сахарный диабет, гликированный гемоглобин

Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Блокада сигнального пути интерлейкина 6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокины и метаболизм глюкозы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):658–666.

BLOCKADE OF THE INTERLEUKIN 6 SIGNALING PATHWAY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: EFFECTS ON OBESITY, ADIPOCYTOKINES AND GLUCOSE METABOLISM

Liubov V. Kondratyeva¹, Yulia S. Gorbunova¹, Tatiana V. Popkova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Interleukin (IL) 6 is one of the key cytokines whose role in the inflammation development in rheumatoid arthritis (RA), is well proven. The pleiotropic effects of the cytokine and biologic agents that inhibit its action have been studied much worse. The review provides information on the effects of IL-6 and blocking its signaling pathway on adipose tissue, glucose metabolism and adipocytokine levels in RA. It has been shown that prolonged blockade of IL-6 receptors does not lead to the adipose tissue accumulation and improves glycemic control, although it is not clear whether such effect is associated only with the anti-inflammatory properties of tocilizumab and sarilumab. Moreover, the mechanism of this beneficial effect is not fully understood, since the data on increased sensitivity of peripheral tissues to insulin during tocilizumab treatment are ambiguous. Perhaps changes in the relationship of adipocytokines or hormones play a certain role.

Key words: interleukin 6, tocilizumab, sarilumab, obesity, adipocytokines, adiponectin, leptin, resistin, visfatin, insulin resistance, diabetes mellitus, glycated hemoglobin

For citation: Kondratyeva LV, Gorbunova YuS, Popkova TV, Nasonov EL. Blockade of the interleukin-6 signaling pathway in rheumatoid arthritis: Effects on obesity, adipocytokines and glucose metabolism. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):658–666 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-658-666

Интерлейкин (ИЛ) 6 — один из ключевых цитокинов, роль которого в развитии воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) хорошо доказана. Постепенно расширяются возможности применения блокаторов сигнального пути ИЛ-6 при ревматоидном артрите (РА), ревматической полимиалгии и некоторых васкулитах (неспецифическом аортоартериите, гигантоклеточном артериите (ГКА)). При этом в реальной клинической практике возникает ряд вопросов о плейотропных эффектах самого цитокина и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих его действие [1].

Ранее в российском медицинском сообществе наиболее подробно обсуждалось влияние ИЛ-6 на липидный профиль крови, развитие атеросклероза и сердечно-сосудистую безопасность [2–4]. Повышенный уровень ИЛ-6 ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, усилением агрегации тромбоцитов, увеличением артериального давления, нарушением соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов и, как итог, — с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами [2, 3]. Ингибирование ИЛ-6 сопровождалось нарастанием уровня холестерина, однако не увеличивало индекс атерогенности и частоту сердечно-сосудистых осложнений [4].

Не менее важным аспектом является взаимосвязь ИЛ-6 с нарушениями углеводного обмена и ожирением, распространенность которых при ИВРЗ также достаточно высока. Так, у пациентов с РА, последовательно поступавших в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2018–2019 гг., гипергликемия выявлена в 33% случаев, сахарный диабет — в 4%, ожирение — в 23% [5]. Представленный обзор суммирует литературные сведения о воздействии ИЛ-6 и ГИБП, блокирующих его сигнальный путь, на жировую ткань, метаболизм глюкозы и уровень адипоцитокинов (АЦК) при РА.

Интерлейкин 6, ожирение и метаболизм глюкозы

Источниками ИЛ-6 являются эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, кератиноциты, миоциты, β-клетки поджелудочной железы и другие клетки. Известно, что до 10–35% циркулирующего в сыворотке крови здорового человека ИЛ-6 продуцирует жировая ткань, преимущественно висцеральная, причем в данном процессе участвуют как адипоциты, так и резидентные иммунные

клетки, в первую очередь макрофаги. При ожирении число последних значительно увеличивается, а адипоциты гипертрофируются, что сопровождается повышенной выработкой ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-17), а также инсулин способны увеличивать, а глюкокортикоиды (ГК) и катехоламины — снижать синтез ИЛ-6 [6].

В нескольких работах продемонстрирована прямая взаимосвязь между увеличением уровня ИЛ-6 и наличием инсулинорезистентности (ИР) [7–9]. Более того, исследование J. Spranger и соавт. [10] подтвердило, что высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови является независимым и достаточно мощным предиктором развития в дальнейшем сахарного диабета (СД) 2-го типа в общей популяции (относительный риск (ОР) — 2,6; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,2–5,5). Но существует и иная точка зрения, согласно которой, уровень ИЛ-6 лишь отражает массу метаболически активной жировой ткани и не обладает самостоятельной предсказательной ценностью в отношении нарушений углеводного обмена [11–13]. В настоящее время появились доказательства тканеспецифичной регуляции сигналов инсулина с помощью ИЛ-6: подавления синтеза гликогена в печени и поглощения глюкозы адипоцитами, но стимуляции — в скелетных мышцах [14]. Поскольку данные процессы в организме происходят одновременно, для поддержания общего гомеостаза важно их соотношение.

ИЛ-6 нарушает выживаемость и нормальное функционирование β-клеток островков поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, по крайней мере у животных [15–16]. Однако ИЛ-6 может также защищать клетки островков Лангерганса от апоптоза, вызванного воспалительным стрессом, уменьшая образование активных форм кислорода [17]. У людей с СД 1-го типа эндогенная экспрессия ИЛ-6 в островках снижена, особенно в случаях дефицита инсулина, что считают следствием потери β-клеток [18].

Ряд авторов сообщили о благоприятных эффектах цитокина на ИР, стимуляцию выработки глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 в кишечнике и поджелудочной железе [19, 20].

Кроме того, увеличение уровня ИЛ-6, в том числе после физической нагрузки, вызывает уменьшение аппетита [21]. Анорексигенный эффект, связанный с действием ИЛ-6 в центральной нервной системе, потенциально способен приводить к снижению потребления пищи

и похудению [6, 22]. Однако вопрос о возможном влиянии ИЛ-6 на развитие ожирения остается открытым. В двух исследованиях у мышей с генетически обусловленным дефицитом ИЛ-6 были получены противоположные результаты: в одном из них в зрелом возрасте у животных появлялось ожирение [23], а в другом — нет [24]. Показано, что ИЛ-6 усиливает липолиз в адипоцитах, что косвенно подтверждается увеличением содержания свободных жирных кислот в крови после его инфузии [25, 26].

Столь противоречивые данные об эффектах ИЛ-6 требуют дальнейшего изучения. Дополнительные возможности для более глубокого понимания роли ИЛ-6 в метаболических процессах дает применение лекарственных препаратов, блокирующих его действие, которые активно используются в терапии ИВРЗ, прежде всего РА. В настоящее время в РФ разрешены для использования 4 таких ГИБП: тоцилизумаб (ТОЦ), сарилумаб (САР), левилимаб и олокизумаб (ОКЗ), — однако большинство литературных данных касаются только первых двух из них.

Влияние блокаторов сигнального пути интерлейкина 6 на вес и состав тела при ревматоидном артрите

Ожирение — избыточное накопление жировой ткани в организме — является основным фактором риска нарушений углеводного обмена. Индекс массы тела (ИМТ), то есть показатель, который принято использовать в реальной клинической практике для оценки ожирения, коррелирует с уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови [27, 28].

Существуют сведения об отсутствии влияния на ИМТ блокаторов рецепторов ИЛ-6 при кратковременном (3–4 месяца) [29, 30] и более длительном (6–12 месяцев) применении [31–34]. Однако метаанализ, объединивший данные 1537 тысяч пациентов преимущественно с РА, но также со спондилоартритами, болезнью Кастлемана и изолированным ожирением, подтвердил увеличение веса и ИМТ при использовании ТОЦ, а также его биоаналога [22]. Продолжительность терапии в исследованиях, включенных в метаанализ, варьировала от 12 до 60 недель; за этот период ИМТ вырос в среднем с 26,4 до 27,1 кг/м². В российской когорте больных РА ($n=40$) после 1 года лечения ТОЦ отмечено увеличение ИМТ в среднем на 2%, причем у четырех участников — на 8–10% [4].

При изучении антропометрических параметров остается не ясным, происходит ли набор веса за счет жировой ткани. Ответить на этот вопрос можно только с помощью инструментальных методов, например, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). По данным М. Нуго и соавт. [35], несмотря на снижение расхода энергии в покое, измеренного с помощью непрямой калориметрии, каких-либо изменений состава тела по ДРА после 3 месяцев терапии ТОЦ у 16 пациентов с РА не было. В двух открытых проспективных исследованиях у больных РА, получавших ТОЦ внутривенно в течение 1 года, повторная ДРА выявила статистически значимую динамику некоторых параметров [36, 37]. В первом из них у 21 пациента объем талии (ОТ) и жировая масса остались прежними, а общая и аппендикулярная тощая масса увеличилась в период от 6-го до 12-го месяца наблюдения. Происходило перераспределение жировой ткани: уменьшилось отношение ее содержания на туловище к таковому в конечностях, стало больше подкожного жира [36]. В другой работе получе-

ны сходные результаты. Изначально в нее было включено 107 больных РА, однако полностью закончили наблюдение только 77. К концу исследования 64,5% и 17,1% пациентов достигли соответственно ремиссии или низкой активности заболевания. Уже через полгода после начала лечения зафиксирован набор веса за счет тощей массы, что коррелировало со снижением уровня маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6). При этом доля и масса жировой ткани не менялись ни через 6, ни через 12 месяцев. Висцеральное ожирение в данном исследовании оценивали по соотношению ОТ/объем бедер (ОБ), и этот показатель также оставался стабильным.

Таким образом, не было продемонстрировано какого-либо влияния ТОЦ на накопление жировой ткани при длительном применении, однако подтверждено его благоприятное действие в отношении скелетных мышц. Оказывает ли подобный эффект на вес и состав тела блокада не рецепторов, а самого ИЛ-6 с помощью ОКЗ, не известно. С одной стороны, важную роль играет уменьшение выраженности воспаления и, как следствие, расширение физической активности. С другой — применение ТОЦ, но не ОКЗ, сопровождается увеличением концентрации самого провоспалительного цитокина в системном кровотоке, что может способствовать улучшению доступности «биотоплива» для мышечной ткани, так как в опытах *in vitro* ИЛ-6 усиливал базальный и стимулируемый инсулином транспорт глюкозы, а также окисление жирных кислот в митохондриях [6]. Кроме того, нельзя исключить, что ИЛ-6 и лекарственные препараты, прерывающие его сигнальный путь, могут изменять не массу, а функциональные способности жировой ткани, в первую очередь синтез в ней различных биологически активных веществ — АЦК.

Влияние блокаторов сигнального пути интерлейкина 6 на адипоцитокينات

Наиболее известные АЦК, такие как адипонектин, лептин, резистин, висфатин, участвуют в регуляции углеводного и липидного обмена, ангиогенеза и воспаления. В общей популяции адипонектин увеличивает чувствительность тканей к инсулину и обладает антиатерогенными свойствами [38]. У пациентов с РА уровень адипонектина повышен в сыворотке крови и синовиальной жидкости [39, 40]. Он положительно коррелирует с рентгенологическими изменениями и прогрессированием заболевания [40–42], а также с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и со смертностью от сердечно-сосудистых причин [43–44]. Лептин и резистин нередко рассматривают как маркеры ожирения; увеличение их концентрации связано с наличием ИР, СД, эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярных заболеваний. Висфатин регулирует секрецию инсулина и демонстрирует инсулиноподобный эффект. Этим трем АЦК приписывают преимущественно провоспалительные свойства, в том числе из-за способности стимулировать продукцию ИЛ-6 клетками различных тканей [45]. Доказательства взаимосвязи высокой концентрации лептина с активностью РА или деструкцией суставов неоднозначны [40, 46], но недавно появились данные об ассоциации гиперлептинемии с риском смерти, в том числе от злокачественных новообразований [44] и кардиоваскулярных катастроф [43]. Уровни резистина и висфатина в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА

повышены, и, по-видимому, эти АЦК способны усиливать ангиогенез и выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов фибробластами, хондроцитами и остеобластами, а следовательно, способствовать росту паннуса и образованию эрозий [40]. В целом роль АЦК в развитии и поддержании метаболических нарушений и ожирения, а также в патогенезе РА продолжает обсуждаться.

Блокада рецепторов ИЛ-6 ТОЦ в сочетании с регулярной физической нагрузкой (комплексами длительных не интервальных упражнений) у больных ожирением, часть из которых страдала СД, приводила к нарастанию концентрации адипонектина и снижению уровня лептина, даже несмотря на отсутствие изменений ИМТ. Плацебо не оказывало подобного эффекта [47]. Однако при РА получены противоречивые данные. Непосредственно после введения ТОЦ уровень лептина уменьшался, а содержание адипонектина не менялось [48, 49]. При более длительном наблюдении (от 3 до 6 месяцев) на фоне терапии ТОЦ чаще

отмечали повышение концентрации адипонектина [29, 33, 50, 51], реже — ее снижение [30] или отсутствие какой-либо значимой динамики [36, 52]. Е. Toussiot и соавт. [37] продемонстрировали определенную стабильность процесса, так как нарастание концентрации общего адипонектина в первые 3 месяца сменялось возвращением к исходным значениям к концу года лечения ГИБП. Более быстрое и стойкое повышение было характерно для высокомолекулярной фракции адипонектина. В отличие от адипонектина, уровень лептина в большинстве исследований не менялся [29, 30, 33, 37, 50, 52], хотя в одном случае зафиксировано уменьшение [36], в другом — увеличение [51] его содержания в сыворотке крови под действием блокатора рецепторов ИЛ-6 при РА. Концентрации висфатина и резистина в ряде работ оставались стабильными [36, 37], в других уровень резистина нарастал [30, 51], а висфатина — снижался [33]. Обобщенные сведения о динамике содержания АЦК у больных РА, получавших ТОЦ, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика индекса HOMA-IR и уровней адипоцитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне длительного применения тоцилизумаба

Авторы, год публикации	Число пациентов, препарат	Возраст (лет), М±δ / Ме [25-й; 75-й перцентили]	Исходный уровень, М±δ / Ме [25-й; 75-й перцентили]				СД (%)	Длительность наблюдения, месяцев	Динамика						
			DAS28	ИМТ, кг/м ²	HOMA-IR				адипонектин	лептин	резистин	висфатин	Л/А	HOMA-IR	ИМТ
Schultz O. et al., 2010* [29]	11 ТОЦ	50,7±4,4	н/д	28±1,8	4,9±1,1	0%		3	↑	=	н/д	н/д	↓	↓	=
Makrilakis K. et al., 2015 [53]	19 ТОЦ	48,6±10,9	5,5±1,2	27,3±7,8	5,0±8,14	10,5%		6	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	=	↑
Chen D.Y. et al., 2015 [54]	24 ТОЦ	56,8±14,4	5,8±0,85	24,5±3,7	2,97±0,38	4,2%		6	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↓	н/д
	16 ЭТА	54,4±7,8	5,48±0,98	23,6±4,5	2,90±0,53	6,3%			н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↓	н/д
	32 АДА	53,5±12,6	5,46±0,94	24,8±4,6	2,75±0,29	6,2%			н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↓	н/д
	20 без ГИБП	57,0±11,4	5,12±0,59	22,9±2,9	2,28±0,34	5%			н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	=	н/д
Tournadre A. et al., 2017 [36]	21→15 ТОЦ	57,8±10,5	4,94±1,25	23,6±6,7	2,1±1,1	н/д (сахароснижающие препараты 5%)		6	=	↓	=	=	=	=	=
Hoffman E. et al., 2019 [30]	40 ТОЦ	57,5±11,07	5,45±1,06	27,8±6,6	н/д	20%		4	↓	=	↑	н/д	↑	н/д	=
Fioravanti A. et al., 2019 [33]	44 (20 моно-терапия ТОЦ + 24 комбинация ТОЦ + МТ)	58,5 [48; 69,75]	4,63 [4,23; 5,25]	25 [24;26]	н/д	0%		6	↑	=	=	= (↓ в группе комбинированной терапии)	н/д	н/д	=
Virone A. et al., 2019 [50]	47 ТОЦ	56,8	5,0	24,5	н/д	17%		6	↑	=	н/д	н/д	=	н/д	н/д
	96 иФНО-α	[47,8; 65,3]	[4,2; 5,8]	[21,3; 28,7]	н/д				=	=	н/д	н/д	=	н/д	н/д
Choi I.A. et al., 2020 [51]	41 ТОЦ	53,4±15,2	5,1 [4,3; 5,9]	22,5±8,2	н/д	н/д		6	↑	↑	↑		↑	н/д	н/д
	44 МТ	52,8±12,4	6,2±1,1	23,4±3,0					=	=	=		=	н/д	н/д
Toussiot E. et al., 2020 [37]	107→77 ТОЦ	56,6±13,5	4,93±1,3	26,4±5,5	4,5±4,4	6,5%		12	↑ (3 мес.) → = (6 и 12 мес.)	=	=	н/д	н/д	=	↑
Novella-Navarro M. et al., 2023 [52]	65 ТОЦ (47 в/в и 18 п/к)	56,5 [49; 65]	н/д	26,3±4,8	н/д	н/д		6	=	=	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; ИМТ – индекс массы тела; HOMA-IR – индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); СД – сахарный диабет; Л/А – отношение лептин/адипонектин; * – включены пациенты с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями; ТОЦ – тоцилизумаб; н/д – нет данных; ЭТА – этанерцепт; АДА – адалимумаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; МТ – метотрексат; иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α; в/в – внутривенный путь введения препарата; п/к – подкожный путь введения препарата; ↑ – увеличение; ↓ – снижение; = – нет изменений

Столь неоднозначные результаты требуют накопления большего объема данных, в том числе при сопоставлении блокаторов сигнального пути ИЛ-6 с противовоспалительными препаратами с иным механизмом действия. В одном исследовании проведено прямое сравнение ТОЦ с ингибиторами ФНО- α у пациентов с РА [50]. Через 6 месяцев уровень адипонектина в сыворотке крови повышался исключительно в группе ТОЦ; изменений содержания лептина при использовании ГИБП выявлено не было. В другой работе ТОЦ использовали как в виде монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом [33]. На фоне обоих режимов уровень адипонектина увеличивался, а лептина и резистина – нет. Концентрация висфатина снижалась только у больных РА при назначении комбинированной схемы лечения. По данным A. Virone и соавт. [50], нарастание уровня адипонектина было связано с хорошей эффективностью ТОЦ. В исследовании E. Toussiot и соавт. [37] изменения концентрации этого АЦК, хотя и не зависели от ответа на терапию по критериям EULAR, но коррелировали с Δ СРБ, ИЛ-6, DAS28 (Disease Activity Score 28). Но другие авторы не обнаружили подобных ассоциаций ни для адипонектина, ни для лептина и резистина [30, 33, 51].

Таким образом, возможность целенаправленной регуляции синтеза АЦК у пациентов с РА под действием блокаторов рецепторов ИЛ-6 пока не подтверждена.

Влияние блокаторов сигнального пути интерлейкина 6 на углеводный обмен

Развитие ожирения и воспаления тесно связано с нарушением углеводного обмена. В настоящее время все больше доказательств получает «воспалительная теория» развития ИР и СД 2-го типа, предпринимаются попытки использования для их профилактики и лечения противовоспалительными препаратами [55].

Возможно ли предотвратить или отсрочить СД, прервав сигнальный путь ИЛ-6? При ретроспективном анализе когорты, включавшей 169 242 пациентов с РА, длительность наблюдения в которой составила в среднем 4,5 года, заболеваемость СД 2-го типа при использовании ТОЦ оказалась значительно ниже (7,6 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 5,4–10,8), чем при назначении абатацепта (11,7 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 10,3–13,4), ингибиторов ФНО- α (12,4 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 11,8–13,4) или в группе без ГИБП (12,1 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 11,8–12,4). Применение ТОЦ позволило уменьшить риск СД 2-го по сравнению с пациентами, никогда не получавшими ГИБП, на 37% (ОР=0,63; 95% ДИ: 0,42–0,96) [56].

В случаях недавно диагностированного СД 1-го типа ТОЦ не замедлял потерю остаточной функции β -клеток поджелудочной железы, а следовательно, не позволял отложить начало инсулинотерапии [57]. В то же время терапия ТОЦ и САР в большинстве случаев сопровождалась снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [31, 58–60]. A. Ogata и соавт. [58], продемонстрировали позитивный эффект в отношении HbA1c 6-месячной терапии ТОЦ у 39 больных РА. Сходные результаты были получены A. Lurati и соавт. [31] у пациентов с сочетанием РА и СД 2-го типа при использовании в течение 6 месяцев как блокаторов рецепторов ИЛ-6 ТОЦ ($n=9$) и САР ($n=6$), так и ингибиторов ФНО- α адалимумаба ($n=14$), этанерцепта ($n=23$) и голимумаба ($n=15$). Поскольку ИМТ и доза сопутствующих ГК во время наблю-

Таблица 2. Влияние длительного приема тоцилизумаба и сарилумаба на уровень HbA1c у пациентов с ревматоидным артритом

Авторы, год публикации	Препарат	Число пациентов	Длительность наблюдения, мес.	СД, n (%)	Возраст (лет), $M \pm \delta$	Исходный средний уровень			ГК, %	Доза ГК, (мг/сут.), $M \pm \delta$	Изменение дозы ГК в период наблюдения	Изменение ИМТ за период наблюдения	Динамика уровня HbA1c (%), $M \pm \delta$ / M [25-й; 75-й перцентили]
						DAS28-СРБ, $M \pm \delta$	ИМТ ($кг/м^2$), $M \pm \delta$	HbA1c (%), $M \pm \delta$ / M [25-й; 75-й перцентили]					
Schultz O. et al., 2010* [29]	ТОЦ	11	3	0	50,7 $\pm$ 4,4	н/д	28 $\pm$ 1,8	5,4 $\pm$ 1,5	н/д	≤ 10	нет	=	=
Ogata A. et al., 2011 [58]	ТОЦ	39	6	10 (25,6)	н/д	н/д	н/д	5,59 $\pm$ 0,32 без СД; 7,17 $\pm$ 0,72 с СД	95	8,5 $\pm$ 7 без СД; 9,83 $\pm$ 4,03 с СД	снижение	н/д	↓ (более выраженное в группе СД: 5,45 $\pm$ 0,32 без СД; 6,00 $\pm$ 0,39 с СД)
Otsuka Y. et al., 2018 [59]	ТОЦ	67	3	34 (50,8)	64,2 $\pm$ 12,7	4,4 $\pm$ 1,2	22,8 $\pm$ 3,8	6,2 [5,9; 6,8]	53,7	4,4 $\pm$ 5,4	допускалось снижение	н/д	↓ (5,8 [5,6; 6,4])
	иФНО- α	154		75 (49)	67,8 $\pm$ 11,0	4,1 $\pm$ 1,3	23,3 $\pm$ 4,5	6,2 [5,8; 6,8]	60,4	3,8 $\pm$ 3,9			↓ (6,1 [5,7; 6,6])
Lurati A. et al., 2021 [31]	ТОЦ	9	6	67 (100)	57,8 $\pm$ 4,5	5,25 $\pm$ 0,39	28,1 $\pm$ 3,6	6,6	н/д	≤ 10	нет	=	↓
	САР	6											
	АДА	14											
	ЭТА	23											
	ГОЛ	15											

Примечание: СД – сахарный диабет; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с учетом уровня С-реактивного белка; ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; ГК – глюкокортикоиды; * – включены пациенты с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями; ТОЦ – тоцилизумаб; иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α ; САР – сарилумаб; АДА – адалимумаб; ЭТА – этанерцепт; ГОЛ – голимумаб; нд – нет данных; ↓ – снижение; = – нет изменений

дения оставались стабильными, авторы связали улучшение контроля гликемии с уменьшением активности РА (по индексу DAS28-СРБ). Y. Otsuka и соавт. [59] также обнаружили уменьшение содержания HbA1c уже после 3 месяцев лечения РА ингибиторами ФНО- α ($n=154$) и ТОЦ ($n=67$). Блокаторы сигнального пути ИЛ-6 оказывали чуть более сильное влияние, чем ингибиторы ФНО- α , хотя разница не всегда была статистически значимой [31, 59]. Чрезвычайно важно отметить, что во все три указанных выше исследования были включены пациенты с СД [31, 58, 59]. Напротив, в единственной работе, в которой не выявили какой-либо динамики HbA1c после 3 месяцев использования ТОЦ, никто из больных ИВРЗ не имел эндокринного заболевания (табл. 2) [29].

Зависимость эффекта терапии от исходных метаболических нарушений подтверждается результатами дополнительного (post-hoc) анализа данных трех рандомизированных клинических исследований CAP при РА — MOBILITY, TARGET и MONARCH [60]. Суммарно в них включено 184 пациента с СД и 1928 — без СД. Наиболее значимое снижение уровня HbA1c наблюдали на 24-й неделе приема блокатора рецепторов ИЛ-6 у пациентов с СД и/или с исходно неадекватным контролем гликемии ($7\% \leq \text{HbA1c} < 9\%$). Кроме того, применение CAP — изолированно или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) — сопровождалось более выраженным уменьшением концентрации HbA1c, чем монотерапия адалимумабом или сочетание БПВП с плацебо. Интересно, что изменения HbA1c не ассоциировались с хорошей динамикой СРБ и DAS28, то есть с подавлением воспаления. В качестве объяснения предложено существование других неучтенных факторов, например, более мощного, «перекрывающего», влияния на углеводный обмен различий в физической активности и сопутствующей терапии. Доза преднизолона во время всего периода наблюдения оставалась стабильной и не превышала 10 мг/сут., но сведений об изменении дозировки других препаратов (например, сахароснижающих, статинов) не было представлено. В то же время, по данным Y. Otsuka и соавт. [59], усиление противодиабетической терапии увеличивало вероятность снижения концентрации HbA1c в большей степени, чем использование ТОЦ.

Безусловно, комплексно рассматривая нарушения метаболизма глюкозы при ИВРЗ, нельзя недооценивать стероид-сберегающий эффект ТОЦ. Недавно N.J. Patel и соавт. [61] представили субанализ рандомизированного слепого исследования GiACTA (The Giant Cell Arteritis Clinical Research Study), в котором одна часть пациентов с ГКА получали только ГК ($n=88$), другая — ГК в сочетании с ТОЦ ($n=121$). Медианы исходного уровня HbA1c в этих двух группах составляли 6,14% и 6,08% соответственно. В целом 54% больных имели предиабет, 22% — СД. К 24-й неделе комбинированной терапии отмечено существенное снижение уровня HbA1c: оно сохранялось до 52-й недели наблюдения ($-0,5\%$ от исходных значений), тогда как изменения на фоне монотерапии ГК были минимальными ($-0,1\%$). Более того, у 42,5% участников с предиабетом в первой группе и у 12,5% во второй к концу исследования концентрация HbA1c нормализовалась. Она сильно зависела от суточной дозы ГК, которая гораздо быстрее уменьшалась у пациентов, получавших ТОЦ. Снижение дозы преднизолона на 1 мг приводило к уменьшению уровня HbA1c на $0,018 \pm 0,005\%$ у больных СД и на $0,005 \pm 0,001\%$ — у больных без СД. Однако у пациентов без эндокринного заболевания схема, вклю-

чавшая ТОЦ, оставалась значимым фактором, ассоциированным с благоприятной динамикой содержания HbA1c, в мультивариантной регрессионной модели даже с учетом дозы ГК и количества эритроцитов в крови ($p < 0,01$).

Пока еще не ясны механизмы, с помощью которых ингибирование ИЛ-6 улучшает показатели гликемии. При РА получены противоречивые сведения о влиянии препарата на чувствительность к инсулину, которую оценивали с помощью индекса HOMA-IR и/или отношения лептин/адипонектин (табл. 1).

Через час после инфузии ТОЦ у 50 пациентов с РА без СД индекс HOMA-IR резко снижался [62]. ИР также уменьшалась на фоне 3- и 6-месячных курсов ТОЦ [29, 54], причем эффект был сопоставим с воздействием этанерцепта и адалимумаба [54]. Однако в ряде работ индекс HOMA-IR не изменился ни через полгода, ни через год после начала лечения [36, 37, 53].

Особый интерес представляет попытка использовать ТОЦ в дозе 8 мг/кг параллельно с физическими тренировками у больных ожирением с СД и без него [47]. Не известно, страдали ли пациенты ИВРЗ, но уровень СРБ у них был в пределах референсных значений. В течение 12 недель 11 участников получали ГИБП, 7 — плацебо. Уменьшение индекса HOMA-IR в конце наблюдения отмечено только в группе ТОЦ.

Дополнительным маркером ИР, в том числе при РА, может служить соотношение лептин/адипонектин [63, 64]. Но получены данные как об уменьшении [29], так и о повышении [30, 51] этого показателя у больных РА на фоне лечения ТОЦ; еще в двух работах соотношение лептин/адипонектин не изменялось [36, 50], что также не позволяет сделать каких-либо предварительных выводов.

Влияние блокады рецепторов ИЛ-6 на другие механизмы обмена глюкозы изучено мало. В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании у 19 пациентов с СД 2-го типа или ожирением ТОЦ обратимо снижал уровень активного ГПП-1 в сыворотке крови в ответ на прием пищи и острую физическую нагрузку по сравнению с плацебо ($n=16$), тогда как сахароснижающий препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 — ситаглиптин ($n=17$) — повышал его [65]. У больных РА через полгода после начала лечения ТОЦ концентрация ГПП-1 и С-пептида не изменилась, но увеличился уровень желудочного ингибирующего полипептида, инкретина, вырабатываемого кишечником в ответ на кормление и стимулирующего, в свою очередь, секрецию инсулина [36].

Таким образом, блокада рецепторов ИЛ-6 при РА, видимо, улучшает контроль гликемии. Но связан ли этот эффект только с противовоспалительными свойствами ТОЦ и CAP, не известно. Более того, до конца не понятен механизм благоприятного действия, поскольку данные о повышении чувствительности периферических тканей к инсулину на фоне лечения ТОЦ неоднозначны. Возможно, определенную роль играют изменения взаимоотношений АЦК или гормонов. Однако на основании существующей к настоящему моменту информации уже можно выделить две подгруппы пациентов с РА, которым следует рекомендовать применение ТОЦ и CAP в рамках персонализированного подхода к выбору ГИБП. Это больные с сопутствующим СД 2-го типа, у которых не достигнуты целевые значения HbA1c, хотя им не требуется инсулинотерапия, а для ТОЦ — также те случаи, где подтверждено саркопеническое ожирение. В этих подгруппах можно ожидать

не только снижения активности РА, но и дополнительно позитивного воздействия на метаболические нарушения и состав тела. Дальнейшие исследования должны также уточнить, оказывает ли подобные благоприятные эффекты блокада не рецепторов, а самого ИЛ-6.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания РК 123041800015-7.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
2. Попкова ТВ, Новиков ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):64-72. [Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
3. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2013;7(3):25-32. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-7
4. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Кириллова ИГ, Маркелова ЕИ, Семашко АС, и др. Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):84-92. [Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Kirillova IG, Markelova EI, Semashko AS, et al. Dynamics of traditional modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes of carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis on long-term interleukin-6 receptor antagonist treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-84-92
5. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Демидова НВ, Семашко АС. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10-16. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Demidova NV, Semashko AS. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
6. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev*. 2008;9(1):20-29. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x
7. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: Prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311(2):372-379. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.013
8. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes*. 2003;52(11):2784-2789. doi: 10.2337/diabetes.52.11.2784
9. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45777-45784. doi: 10.1074/jbc.M301977200
10. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-817. doi: 10.2337/diabetes.52.3.812
11. Климонтов ВВ, Тян НВ, Фазуллина ОН, Мякина НЕ, Орлов НБ, Коненков ВИ. Белки острой фазы воспаления и адипоцитокينات в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязи с составом тела и колебаниями уровня глюкозы в крови. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):35-41. [Klimontov VV, Tyann NV, Fazullina ON, Myakina NE, Orlov NB, Konenkov VI. Acute-phase serum proteins and adipocytokines in women with type 2 diabetes mellitus: Relationships with body composition and blood glucose fluctuations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(10):35-41 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881035-41
12. Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, Anderson MJ, Olsen DB, Salatin B, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia*. 2004;47(6):1029-1037. doi: 10.1007/s00125-004-1403-x
13. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1042-1047. doi: 10.1161/01.ATV.0000073313.16135.21
14. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712
15. Jin H, Ning Y, Zhou H, Wang Y. IL-6 promotes islet β -cell dysfunction in rat collagen-induced arthritis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7592931. doi: 10.1155/2016/7592931
16. Oh YS, Lee YJ, Park EY, Jun HS. Interleukin-6 treatment induces beta-cell apoptosis via STAT-3-mediated nitric oxide production. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(8):813-819. doi: 10.1002/dmrr.1233
17. Marasco MR, Conteh AM, Reissaus CA, Cupit JE 5th, Appleman EM, Mirmira RG, et al. Interleukin-6 reduces β -cell oxidative stress by linking autophagy with the antioxidant response. *Diabetes*. 2018;67(8):1576-1588. doi: 10.2337/db17-1280
18. Rajendran S, Anquetil F, Quesada-Masachs E, Graef M, Gonzalez N, McArdle S, et al. IL-6 is present in beta and alpha cells in human pancreatic islets: Expression is reduced in subjects with type 1 diabetes. *Clin Immunol*. 2020;211:108320. doi: 10.1016/j.clim.2019.108320
19. Pedersen BK, Febbraio MA. Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl*

- Physiol* (1985). 2007;102(2):814-816. doi: 10.1152/japplphysiol.01208.2006
20. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011;17(11):1481-1489. doi: 10.1038/nm.2513
21. Hunschede S, Kubant R, Akilen R, Thomas S, Anderson GH. Decreased appetite after high-intensity exercise correlates with increased plasma interleukin-6 in normal-weight and overweight/obese boys. *Curr Dev Nutr*. 2017;1(3):e000398. doi: 10.3945/cdn.116.000398
22. Patsalos O, Dalton B, Himmerich H. Effects of IL-6 signaling pathway inhibition on weight and BMI: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6290. doi: 10.3390/ijms21176290
23. Wallenius V, Wallenius K, Åhrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002;8(1):75-79. doi: 10.1038/nm0102-75
24. Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: Absence of development of age-related obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;287(1):E182-E187. doi: 10.1152/ajpendo.00189.2003
25. Lyngsø D, Simonsen L, Bülow J. Metabolic effects of interleukin-6 in human splanchnic and adipose tissue. *J Physiol*. 2002;543(Pt 1):379-386. doi: 10.1113/jphysiol.2002.021022
26. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3005-3010. doi: 10.1210/jc.2002-021687
27. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(3):397-404. doi: 10.1007/s00421-010-1362-5
28. Pang Y, Kartsonaki C, Lv J, Fairhurst-Hunter Z, Millwood IY, Yu C, et al. Associations of adiposity, circulating protein biomarkers, and risk of major vascular diseases. *JAMA Cardiol*. 2021;6(3):276-286. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6041
29. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
30. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, on serum lipid and adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4633. doi: 10.3390/ijms20184633
31. Lurati A, Laria A, Mazzocchi D, Re KA, Marrazza MG, Faggioli PM, et al. Improvement of HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus and rheumatoid arthritis treated with bDMARDs. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:73-78. doi: 10.2147/OARRR.S302679
32. Ferraz-Amaro I, Hernández-Hernández MV, Tejera-Segura B, Delgado-Frías E, Macía-Díaz M, et al. Effect of IL-6 receptor blockade on proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 and cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis patients. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):200-209. doi: 10.1055/a-0833-4627
33. Fioravanti A, Tenti S, Bacarelli MR, Damiani A, Li Gobbi F, Bandinelli F, et al. Tocilizumab modulates serum levels of adiponectin and chemerin in patients with rheumatoid arthritis: Potential cardiovascular protective role of IL-6 inhibition. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):293-300.
34. Pappas DA, Etzel CJ, Crabtree M, Blachley T, Best J, Zlotnick S, et al. Effectiveness of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis is unaffected by comorbidity burden or obesity: Data from a US registry. *J Rheumatol*. 2020;47(10):1464-1474. doi: 10.3899/jrheum.190282
35. Hugo M, Pierreisnard A, Mehseu-Cetre N, Gin H, Schaevebeke T, Rigalleau V. Action of tocilizumab on energy expenditure in rheumatoid arthritis: A prospective study using calorimetry and actimetry. *Joint Bone Spine*. 2017;84(6):751-752. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.11.011
36. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-646. doi: 10.1002/jcsm.12189
37. Toussiot E, Marotte H, Mulleman D, Cormier G, Courty F, Gaudin P, et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):224. doi: 10.1186/s13075-020-02297-7
38. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2917-2921. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.028
39. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jørgensen A, Tarp U, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1885-1891. doi: 10.3899/jrheum.080907
40. Toussiot E. The influence of adipokines on radiographic damage in inflammatory rheumatic diseases. *Biomedicines*. 2023;11(2):536. doi: 10.3390/biomedicines11020536
41. Chen X, Wang K, Lu T, Wang J, Zhou T, Tian J, et al. Adiponectin is negatively associated with disease activity and Sharp score in treatment-naïve Han Chinese rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):2092. doi: 10.1038/s41598-022-06115-9
42. Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1562-1568.
43. Federico LE, Johnson TM, England BR, Wysham KD, George MD, Sauer B, et al. Circulating adipokines and associations with incident cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(4):768-777. doi: 10.1002/acr.24885
44. Baker JF, England BR, George MD, Wysham K, Johnson T, Kunkel G, et al. Elevations in adipocytokines and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):4924-4934. doi: 10.1093/rheumatology/keac191
45. Маркова ТН, Мищенко НК, Петина ДВ. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):73-80. [Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: Modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73-80 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12805
46. Ait Eldjoudi D, Cordero Barreal A, Gonzalez-Rodríguez M, Ruiz-Fernández C, Farrag Y, Farrag M, et al. Leptin in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Player or bystander? *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2859. doi: 10.3390/ijms23052859
47. Wueest S, Seelig E, Timper K, Lyngbaek MP, Karstoft K, Donath MY, et al. IL-6 receptor blockade increases circulating adiponectin levels in people with obesity: An explanatory analysis. *metabolites*. 2021;11(2):79. doi: 10.3390/metabo11020079
48. Pulito-Cueto V, Remuzgo-Martínez S, Genre F, Calvo-Alén J, Aurrecoechea E, Llorente I, et al. Anti-IL-6 therapy reduces leptin serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1201-1205.
49. Pulito-Cueto V, Remuzgo-Martínez S, Genre F, Calvo-Alén J, Aurrecoechea E, Llorente I, et al. Role of adiponectin in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis undergoing anti-IL-6 therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):988-992. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/p8nx80
50. Virone A, Bastard JP, Fellahi S, Capeau J, Rouanet S, Sibilia J, et al. Comparative effect of tumour necrosis factor inhibitors versus other biological agents on cardiovascular risk-associated biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e000897. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000897
51. Choi IA, Sagawa A, Lee EY, Lee EB, Song YW. Tocilizumab increases body weight and serum adipokine levels in patients

- with rheumatoid arthritis independently of their treatment response: A retrospective cohort study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(22):e155. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e155
52. Novella-Navarro M, Genre F, Martínez-Feito A, Pulito-Cueto V, Plasencia-Rodríguez C, Balsa A. Obesity and adipose tissue cytokines in rheumatoid arthritis treated with IL-6 inhibitors: Does the route of administration matter? *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(7):1563-1564. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4u63ht
 53. Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J, Sfrikakis PP, Kitas GD. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):419-427. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1
 54. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):52. doi: 10.1186/s13075-015-0559-8
 55. Стафеев ЮС, Юдаева АД, Мичурина СС, Меньшиков МЮ, Шестакова МВ, Парфёнова ЕВ. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: перспективы иммунорегуляции как потенциального инструмента терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):192-202. [Stafeev IS, Yudaeva AD, Michurina SS, Menshikov MYu, Shestakova MV, Parfyonova YV. The interactions between inflammation and insulin resistance: Prospects of immunoregulation as a potential approach for the type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):192-202 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12982
 56. Paul SK, Montvida O, Best JH, Gale S, Pethö-Schramm A, Sarsour K. Association of biological antirheumatic therapy with risk for type 2 diabetes: A retrospective cohort study in incident rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2021;11(6):e042246. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042246
 57. Greenbaum CJ, Serti E, Lambert K, Weiner LJ, Kanaparthi S, Lord S, et al.; ITN058AI EXTEND Study Team. IL-6 receptor blockade does not slow β cell loss in new-onset type 1 diabetes. *JCI Insight.* 2021;6(21):e150074. doi: 10.1172/jci.insight.150074
 58. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1164-1165. doi: 10.1136/ard.2010.132845
 59. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, Kimoto Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196368. doi: 10.1371/journal.pone.0196368
 60. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodríguez M, John GS, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: Post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):206. doi: 10.1186/s13075-020-02229-5
 61. Patel NJ, Tozzo V, Higgins JM, Stone JH. The effects of daily prednisone and tocilizumab on hemoglobin A1c during the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(4):586-594. doi: 10.1002/art.42405
 62. Castañeda S, Remuzgo-Martínez S, López-Mejías R, Genre F, Calvo-Alén J, Llorente I, et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):465-473.
 63. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, et al.; on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance: Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk Study Group. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009;52(11):2345-2349. doi: 10.1007/s00125-009-1508-3
 64. Kang Y, Park HJ, Kang MI, Lee HS, Lee SW, Lee SK, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R194. doi: 10.1186/ar4384
 65. Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, Coslovsky M, Soederlund L, Lyngbaek MP, et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2020;63(2):362-373. doi: 10.1007/s00125-019-05045-y

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

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

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

Не говорите и не пишите: «болевого синдром»! Говорите – «боль»!

А.Е. Каратеев

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

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

Контакты:
Каратеев Андрей Евгеньевич
ae karat@ya.ru
Contacts:
Karateev Andrey
ae karat@ya.ru

Поступила 30.10.2023
Принята 10.11.2023

Для цитирования: Каратеев АЕ. Не говорите и не пишите: «болевого синдром»! Говорите – «боль»! *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):667–671.

DO NOT SAY OR WRITE: “PAIN SYNDROME”! YOU SAY “PAIN”!

Andrey E. Karateev

For citation: Karateev AE. Do not say or write: “pain syndrome”! You say “pain”! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):667–671 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-667-671

«Характерным проявлением ревматоидного артрита является хронический болевой синдром». Коллеги, Вас устраивает эта фраза, она не вызывает у Вас некоего – пусть и весьма небольшого – лингвистического дискомфорта? А как в отношении «болевого синдрома» – все нормально?

Действительно, это словосочетание прочно поселилось в русскоязычной медицинской литературе и давно не вызывает никаких сомнений и вопросов. А зря. Дело в том, что термин «болевого синдром» практически не используется нигде в мире, кроме пространства бывшего СССР, и по своей сути является более длинным и *неправильным* определением всем известного патофизиологического явления, которое прекрасно описывается словом из 4 букв – «БОЛЬ».

Ряд экспертов оправдывают использование термина «болевого синдром» тем, что боль не просто симптом, а комплексная физическая и психоэмоциональная реакция всего организма на тот или иной патологический фактор.

Но, во-первых, какой-либо общепризнанной дефиниции «болевого синдрома» нет. Сделав соответствующий запрос в российском сегменте поисковой системы Google, можно получить следующие определения: «Хронический болевой синдром – заболевание, которое характеризуется стойким, плохо поддающимся терапии болевым синдромом длительностью более 6 месяцев» [1], «Болевой синдром – совокупность реакций организма на возникновение ноцицептивной (болевого) импульсации» [2]. «Резкое возникновение болезненных ощущений колющего характера в разных частях тела, которое вызвано невралгией, когда поражен периферический нерв или группа нервов, называют острой болью или болевым синдромом» [3] (?) и др. Совершенно потрясающее определение «болевого синдрома» удалось найти на сайте одной коммерческой медицинской организации: «Болевым

синдромом называют состояние, при котором человека беспокоят боли в различных участках тела» [4].

С другой стороны, общеизвестная дефиниция «боли» предполагает весьма глубокое представление об этом предмете. Речь идет об определении, сформулированном Международной ассоциацией по изучению боли (IASP, International Association for the Study of Pain) в 1979 г. и несколько модифицированном в 2020 г., которое звучит следующим образом: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или сходное с таковым переживанием». В своих пояснениях IASP отмечает, что боль всегда определяется сугубо личными эмоциями и что боль и ноцицепция (биологический процесс активации болевой системы) – разные явления [5].

Следует отметить, что основой для определения IASP стала дефиниция, представленная еще в 1964 г. знаменитым британским психиатром и специалистом по лечению боли Харольдом Мерски (Harold Merskey): «Неприятное переживание, которое мы в первую очередь ассоциируем с повреждением тканей или описываем в терминах такого повреждения, или то и другое вместе» [6].

По сути дела, оперируя термином «боль», мы не нуждаемся в дополнительном термине «болевого синдром», ничего не объясняющем и не дополняющем. «Болевой синдром» имел бы право на существование, если бы он описывал какую-то дополнительную сущность, которая была бы нечто большим, чем просто «боль». Ведь синдром (др.-греч. συνδρομή «стечение, скопление»; от συν- «с-, со» + дрѳμος «бег, движение») по своему определению – совокупность симптомов с общей этиологией и единым патогенезом [7]. Но никакого описания «совокупности симптомов» в отношении «болевого синдрома» не представлено.

Например, в российском обзоре, специально посвященном терминологии боли, авторы используют термин «хронический вторичный болевой синдром». Однако определение последнего не дает четкого понятия, чем «боль» отличается от «болевого синдрома»: «Хронический вторичный болевой синдром — определяют как вторичную боль, связанную с другими заболеваниями, одним из симптомов которых был болевой синдром и он остался после излечения основной патологии, став доминирующей самостоятельной проблемой» [8].

Аналогично представлено описание проблемы боли при псориатическом артрите: «Боль, продолжающаяся дольше нормального времени физиологического заживления тканей, что в среднем составляет 12 недель, является хронической, поэтому хроническим болевым синдромом (ХБС) можно считать ту боль, которая беспокоит пациента дольше 3 месяцев» [9].

Принципиально важно, что в практическом руководстве «Боль», вышедшем под редакцией академика Н.Н. Яхно, ведущие российские эксперты по проблеме боли избегают термина «болевого синдром», за исключением двух специальных разделов: «Лицевые и ротовые болевые синдромы» и «Хронический болевой синдром в онкологии» [5].

Любопытно, что в российском сегменте Википедии понятие «болевого синдром» отсутствует: читатель, сделавший такой запрос, тотчас направляется к большому разделу «Боль» [10].

Следует отметить, что попытки внедрить термин «болевого синдром» в качестве особого диагноза, все же предпринимались. Так, в 1975 г. был опубликован масштабный обзор R. Black с характерным названием: «The chronic pain syndrome» [11]. Эта работа представляет глубокое осмысление проблемы хронической боли, которая, по сути, «отрывается» от вызвавшего ее патологического состояния и превращается в самостоятельную болезнь. С точки зрения R. Black, лица с данной патологией представляют очерченную диагностическую картину: «*Пациенты с хроническими, трудноизлечимыми проблемами боли могут быть распознаны по мнемоническому SHAFT — как Грустные, Враждебные, Тревожные, Разочаровывающие пациенты, которые Упорно цепляются за систему здравоохранения*». Но при этом сам автор в тексте статьи деликатно переходит с «болевого синдрома» на «хроническую боль» и вовсе не настаивает на необходимости использования первого термина в сравнении со вторым.

При анализе англоязычной медицинской прессы (сетевая библиотека PubMed) можно увидеть следующую закономерность. Термин «болевого синдром» (pain syndrome, painful syndrome) периодически встречается в публикациях 40–60 гг. прошлого века, но обычно в привязке к локализации боли: «coronary artery pain syndromes» [12], «painful shoulder syndrome» [13], «myofascial pain syndromes» [14]. В последующие десятилетия «болевого синдром» исчезает, уверенно уступая место «боли» (pain). Одно из немногих исключений здесь — достаточно широко используемый термин «миофасциальный болевой синдром» (хотя очень часто это состояние описывается и как «миофасциальная боль») [15]. Но в последнем случае речь идет о действительно очерченном симптомокомплексе, и слово «синдром» здесь относится, скорее, к слову «миофасциальный».

Более того, даже при обсуждении трактовки понятия «боль», лингвистических, этических и логических вопросов, касающихся противоболевой терапии, западные авторы благополучно избегают использования «болевого

синдрома» [16–18]. Это тем более значимо, что в последние годы наметилась четкая тенденция к концептуализации «хронической боли» как самостоятельной нозологической формы. В частности, несколько разновидностей «хронической боли» должны войти в перечень диагнозов международной классификации болезней (МКБ) 11.0 [19, 20].

Итак, «болевого синдром» — словосочетание, который не несет какой-либо новой смысловой нагрузки, отличающей его от слова «боль». По сути, эти два термина используются русскоязычными авторами как синонимы [21–24]. И здесь их можно понять: действительно, «боль» практически не имеет синонимов, что создает определенные сложности при написании текстов, посвященных данному вопросу. Так, если мы говорим «болезнь», то всегда имеем набор синонимов: «заболевание», «патология», «нозологическая форма», «страдание». В отношении боли ситуация иная — так, на сайте text.ru при запросе синонимов к этому слову мы не получаем ни одного приемлемого решения. Десятку лидеров составляют такие «синонимы», как страдание, ломота, резь, горе, мука, колика, пытка, сожаление, грусть и мучительность — ни один из которых не подходит для научного текста [25].

Но лучше несколько раз написать слово «боль», чем создавать ненужные сущности. Ничего страшного, если предложение будет построено так: «Отличие хронической боли от подострой боли и острой боли заключается в длительности боли». Хотя более опытный автор или редактор легко исправит ситуацию: «Отличие хронической, острой и подострой боли заключается в длительности этого ощущения».

Теперь следует кратко обсудить еще один принципиальный вопрос: почему ревматологи должны заниматься проблемой хронической боли?

Боль — основное проявление ревматических заболеваний (РЗ), в наибольшей степени определяющее тяжесть страданий, снижение качества жизни и инвалидизацию пациентов. Поэтому лечение боли относится к числу первоочередных задач ревматологической практики [26, 27].

Боль при хронических РЗ имеет сложный, многофакторный патогенез. Ее «базис» (морфологическую основу) составляют воспалительные и дегенеративные изменения, связанные с аутоиммунными и иммуновоспалительными процессами, механическим или метаболическим стрессом, поражающими структуры скелетно-мышечной системы. Но появление истинной хронической боли как самостоятельной патологии определяет, условно говоря, «надстройка» — нейропластические процессы (центральная сенситизация), психоэмоциональные нарушения и негативные поведенческие реакции [27–29].

Современное патогенетическое лечение РЗ направлено на «базис» хронической боли. В ряде случаев ревматологическая наука преуспела, патогенетическая (базисная) терапия разработана хорошо, позволяет добиться ремиссии и остановить развитие болезни, а значит, во многом устранить периферический источник ноцицептивного процесса [30]. Такова ситуация при аутоиммунных и иммуновоспалительных РЗ — ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС) и др. [31]. Хуже обстоит ситуация при остеоартрите (ОА) и хронической боли в спине (ХБС) («дорсопатиях» — ОА позвоночника), где патогенетическая терапия пока не позволяет эффективно контролировать прогрессирование заболевания.

Но при любых РЗ остается аспект «настройки» хронической боли. В том случае, когда формирующие ее изменения ноцицептивной системы и психоэмоциональной сферы превалируют в картине хронической боли (крайнее выражение этого — развитие фибромиалгии и родственных дисфункциональных расстройств), добиться контроля над проявлениями РЗ только с помощью патогенетической терапии будет невозможно. Поэтому возникает проблема фибромиалгии, «резидуальной» боли, утомляемости и общего плохого самочувствия при достижении ремиссии/низкой активности у больных РА, ПсА, АС и ОА, решить которую можно лишь с помощью методов, известных для терапии хронической боли [32–34].

И заниматься этим, естественно, придется ревматологам. Ярким примером понимания данной ситуации стал консенсус ведущих специалистов по лечению ОА «Мультимодальное мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной или сильной болью при остеоартрите...», где в качестве принципиальной модели лечения берутся давно пропагандируемые альгологами подходы для контроля хронической боли [35].

Следует также учесть, что большинство пациентов с хронической неонкологической болью в современной популяции — это лица с хронической *скелетно-мышечной болью*, которым может быть поставлен ревматологический диагноз (наиболее часто — ОА, ХБС, патология околоуставных мягких тканей, фибромиалгия). Поэтому этот раздел медицины должен быть в руках ревматологов, и именно эта врачебная специальность должна быть локомотивом в поиске путей решения данной проблемы.

Можно ли добиться при проведении анальгетической терапии у пациентов с РЗ более значимого эффекта, чем уменьшение выраженности симптомов болезни? Можно ли представить, что хорошо организованное обезболивающее лечение — само по себе, без проведения патогенетической терапии, позволит снизить активность и темпы прогрессирования ревматологической патологии?

Ноцицептивная система имеет сложное и тесное взаимодействие с иммунной и эндокринной системами: рецепторы первой, определяющие парасимпатическую, серотонинергическую, эндоканнабиноидную и эндорфинную регуляцию боли, широко представлены на иммунокомпетентных клетках и клетках гипоталамо-гипофизарного аксиса [36–39]. Экспериментальные работы показывают, что торможение ноцицептивной активности (или активация антиноцицептивных механизмов) способно подавлять выраженность иммунного воспаления [40, 41].

Вероятно, наиболее ярким примером такого взаимодействия в клинической практике является эффект плацебо, действие которого реализуется как раз через активацию антиноцицептивных механизмов [42, 43]. Так, по данным метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ($n=1422$), в которых исследовалась эффективность ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) при РА, 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) (ACR20) было достигнуто в группах активной терапии у 68,3%, в группах плацебо — у 33,3% пациентов [44]. Значимое улучшение у каждого третьего пациента, получавшего плацебо, должно удивлять — ведь речь идет о больных с активным РА и достаточно большой длительностью заболевания, имевших недостаточный «ответ» на патогенетическую терапию. Более того, по данным

9 РКИ, в которых исследовалась эффективность генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов JAK у пациентов с недостаточным эффектом предшествующей терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α ($n=3442$), число больных с «ответом» ACR20 в группах плацебо составило от 22,1 до 27,9% [45].

В качестве примера можно привести исследование ORAL Solo ($n=611$), в котором сравнивалась эффективность монотерапии тофацитинибом 10 и 20 мг в сутки и плацебо. Исходно 93,0–95,7% пациентов имели оценку по шкале DAS28 (Disease Activity Score 28) $>5,1$, среднее число воспаленных суставов составило 17,0, уровень С-реактивного белка — 17,8–22,9 мг/л. Более 60% пациентов исходно принимали глюкокортикоиды. Через 3 мес. число пациентов с 50%-м улучшением по критериям ACR составило в группе плацебо 12,5%, в группах активной терапии — 31,1% и 36,8%. В группе плацебо были даже отмечены случаи достижения ремиссии по DAS28 (!) — правда, всего у 4,4% больных (в группах активной терапии — у 5,6% и 8,7%) [46].

При ОА эффект плацебо намного выше. Так, по данным метаанализа 19 РКИ ($n=1445$), через 6–12 мес. после внутрисуставного введения плацебо стандартизированное отличие средних составило $-0,61$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): от $-0,76$ до $-0,45$; $p<0,001$), что указывает на хороший результат терапии [47]. По данным метаанализа 130 РКИ ($n=12637$), эффект перорального плацебо при ОА через 5–7 нед. достигал 90% от результата, полученного при активном лечении [48].

Эти данные свидетельствуют о том, что воздействие на ноцицептивную систему позволяет добиться существенного улучшения состояния у больных РЗ, в т. ч. и снижения воспалительной активности. Однако хороший результат такой терапии отмечается лишь у небольшой части пациентов.

Здесь будет уместно привести два по-своему уникальных исследования, в которых лечение РА проводилось с помощью анальгетиков. Так, в ходе 3-летнего РКИ ($n=1433$) проводилось сравнение эффективности двух нестероидных противовоспалительных препаратов — этодолака и ибупрофена — на фоне отмены базисных противовоспалительных препаратов (!). К моменту завершения исследования из-под наблюдения выпали 81% пациентов. Среди оставшихся рентгенологическое прогрессирование (появление новых суставных эрозий) было отмечено у 58% [49]. Еще одна работа была посвящена эффективности трансдермальной системы с фентанилом, которая использовалась в максимально переносимой индивидуальной дозе у 226 пациентов с РА. Через месяц было отмечено значимое (однако отнюдь не полное) снижение боли: с 8,0 до 4,0 по 11-балльной числовой рейтинговой шкале. Всего 58 пациентов продолжали такую терапию в течение года — при этом боль на момент завершения периода наблюдения сохранилась на уровне 2,82 (95% ДИ: 2,78–3,06) [50].

Таким образом, можно заключить, что терапия РЗ с учетом проблемы хронической боли должна основываться на комбинированном использовании патогенетических средств, подавляющих воспаление и деструкцию элементов скелетно-мышечной системы, и анальгетической терапии, направленной на различные звенья ноцицептивного процесса. Именно так, используя комплексный подход, возможно добиться максимального терапевтического успеха — и с позиции снижения активности болезни, и с позиции максимального улучшения состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хронический болевой синдром. [Chronic pain syndrome (In Russ.)]. URL: https://sechenovclinic.ru/treatments/detail.php?SECTION_ID=&ELEMENT_ID=4146 (Accessed: 27th October 2023).
2. Кузнецова ОЮ. Болевой синдром и его лечение в ОБП. [Kuznetsova OYu. Pain syndrome and its treatment in general practice (In Russ.)]. URL: [https://szgmu.ru/upload/files/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B%20%D0%BA%D0%B0%D1%84%D0%B5%D0%B4%D1%80/PAIN_RUS_12\(1\).ppt](https://szgmu.ru/upload/files/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B%20%D0%BA%D0%B0%D1%84%D0%B5%D0%B4%D1%80/PAIN_RUS_12(1).ppt) (Accessed: 27th October 2023).
3. Болевой синдром. [Pain syndrome (In Russ.)]. URL: <https://www.policlinica.ru/neurology/bolevoi-sindrom.html> (Accessed: 27th October 2023).
4. Болевой синдром. [Pain syndrome (In Russ.)]. URL: <https://mositalmed.ru/stati/bolevoi-sindrom/> (Accessed: 27th October 2023).
5. Яхно НН (ред.). Боль. Практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2022. [Yakhno NN (ed.). Pain. Practical guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022 (In Russ.)].
6. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep.* 2018;3(2):e634. doi: 10.1097/PR9.0000000000000634
7. Синдром. *Википедия. Свободная энциклопедия.* [Syndrome. *Wikipedia. The Free Encyclopedia* (In Russ.)]. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC> (Accessed: 27th October 2023).
8. Корячкин ВА, Спасова АП, Хиновер ВВ, Левин ЯИ, Иванов ДО. Современная терминология хронической боли. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2021;15(1):9-17. [Koriachkin VA, Spasova AP, Khinovker VV, Levin YI, Ivanov DO. Current terminology of chronic pain. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management.* 2021;15(1):9-17 (In Russ.)]. doi: 10.17816/1993-6508-2021-15-1-9-17
9. Акулинушкина ЕЮ, Якупова СП, Якупов ЭЗ, Абдракипов РЗ. Некоторые аспекты хронического болевого синдрома при псориатическом артрите. *Практическая медицина.* 2022;20(6):11-14. [Akulinushkina EYu, Yakupova SP, Yakupov EZ, Abdrakipov RZ. Some aspects of chronic pain in psoriatic arthritis. *Practical medicine.* 2022;20(6):11-14 (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2022-6-11-14
10. Боль. *Википедия. Свободная энциклопедия.* [Pain. *Wikipedia. The Free Encyclopedia* (In Russ.)]. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D1%8C> (Accessed: 27th October 2023).
11. Black RG. The chronic pain syndrome. *Surg Clin North Am.* 1975;55(4):999-1011. doi: 10.1016/s0039-6109(16)40697-3
12. Callis HA. The coronary artery pain syndromes. *J Natl Med Assoc.* 1941;33(4):151-152.
13. Robertson SJ. The painful shoulder syndrome. *Glasgow Med J.* 1951;32(1):16-22.
14. Long C 2nd. Myofascial pain syndromes. II. Syndromes of the head, neck and shoulder girdle. *Henry Ford Hosp Med Bull.* 1956;4(1):22-28.
15. Bodine N. An overview of myofascial pain syndrome with a focus on trigger point injection. *Nurse Pract.* 2023;48(11):18-25. doi: 10.1097/01.NPR.0000000000000110
16. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res.* 1994;3(Suppl 1):69-76. doi: 10.1007/BF00433379
17. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
18. Turner JA, Arendt-Nielsen L. Four decades later: What's new, what's not in our understanding of pain. *Pain.* 2020;161(9):1943-1944. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001991
19. Bäckryd E. Pain assessment 3×3: A clinical reasoning framework for healthcare professionals. *Scand J Pain.* 2023;23(2):268-272. doi: 10.1515/sjpain-2023-0007
20. Barke A, Korwisi B. Making chronic pain count: empirical support for the ICD-11 classification of chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023;36(5):589-594. doi: 10.1097/ACO.0000000000001297
21. Сороковикова ТВ, Морозов АМ, Минакова ЮЕ, Муравлянцева ММ, Пичугова АН, Рыжова ТС, и др. О проблеме болевого синдрома в клинической практике. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;3. [Sorokovikova TV, Morozov AM, Minakova YuE, Muravlyantseva MM, Pichugova AN, Ryzhova TS, et al. On the problem of pain in clinical practice. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;3 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31677> (Accessed: 27th October 2023).
22. Солонинина АВ, Тараскина АС, Батудаева ТИ, Жигжитжапов БВ. Экспертная оценка лекарственных препаратов, применяемых для купирования болевого синдрома. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2023;11(2):55. [Soloninina AV, Taraskina AS, Batudaeva TI, Zhigzhitzhapov BV. Expert judgement of medicines used to relieve pain syndrome. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2023;11(2):55 (In Russ.)]. doi: 10.30809/phe.2.2023.34
23. Широков ВА, Новикова АВ. О возможностях применения хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):65-70. [Shirokov VA, Novikova AV. The possibilities of using chondroitin sulphate in the pain treatment in neurological practice. *Russian Journal of Pain.* 2022;20(1):65-70 (In Russ.)]. doi: 10.17116/pain2022001165
24. Давыдов ДВ, Брижань ЛК, Юрмина НС, Грицюк АА. Влияние болевого синдрома и ограничения движений на психоэмоциональное состояние пациентов с начальными стадиями посттравматического круизартроза. *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2022;47(1):16-22. [Davydov DV, Brizhan LK, Yurmina NS, Gritsyuk AA. The effect of pain syndrome and movement restriction on the psychoemotional state of patients with the initial stages of posttraumatic crura arthritis. *Department of Traumatology and Orthopedics.* 2022;47(1):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.17238/2226-2016-2022-1-16-22
25. Синонимы к слову «боль». [Synonyms for "pain" (In Russ.)]. URL: <https://text.ru/synonym/%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C> (Accessed: 27th October 2023).
26. Sánchez-Flórez JC, Seija-Butnar D, Valero EG, Acosta CDP, Amaya S. Pain management strategies in rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2021;35(4):291-299. doi: 10.1080/15360288.2021.1973647
27. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
28. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: Through the rheumatology lens. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429
29. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
30. Alciati A, Di Carlo M, Siragusanu C, Palumbo A, Masala IF, Atzeni F. Effect of biological DMARDs and JAK inhibitors in pain of chronic inflammatory arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(10):1311-1322. doi: 10.1080/14712598.2022.2130243
31. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА по поручению редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология». Достижения ревматологии в начале

- XXI века. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, Nikininskaya OA, on behalf of the editorial board of the journal Rheumatology Science and Practice. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):5-20 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20
30. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
 31. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(3):170-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000929
 32. Beckers E, Hermans K, Van Tubergen A, Boonen A. Fatigue in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: A scoping review on definitions, measurement instruments, determinants, consequences and interventions. *RMD Open*. 2023;9(3):e003056. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003056
 33. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, Al-Daghri NM, Branco J, Cavalier E, et al. Multimodal multidisciplinary management of patients with moderate to severe pain in knee osteoarthritis: A need to meet patient expectations. *Drugs*. 2022;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5
 34. Mueller B, Figueroa A, Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the immune system: A context and time dependent stress response network. *Neurol Sci*. 2022;43(2):951-960. doi: 10.1007/s10072-021-05810-1
 35. Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):338. doi: 10.3390/ijms22010338
 36. Rahaman O, Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology*. 2021;164(2):242-252. doi: 10.1111/imm.13378
 37. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A potent immune cell modulator in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2020;11:186. doi: 10.3389/fimmu.2020.00186
 38. Sklenářová M, Šíma M, Slanař O. Effects of cannabidiol in inflammation: A review of pre-clinical and clinical findings. *Prague Med Rep*. 2023;124(3):216-229. doi: 10.14712/23362936.2023.17
 39. Zouali M. Pharmacological and electroceutical targeting of the cholinergic anti-inflammatory pathway in autoimmune diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8):1089. doi: 10.3390/ph16081089
 40. Rossetini G, Campaci F, Bialosky J, Huysmans E, Vase L, Carli-no E. The biology of placebo and nocebo effects on experimental and chronic pain: State of the art. *J Clin Med*. 2023;12(12):4113. doi: 10.3390/jcm12124113
 41. Medoff ZM, Colloca L. Placebo analgesia: Understanding the mechanisms. *Pain Manag*. 2015;5(2):89-96. doi: 10.2217/pmt.15.3
 42. Sung YK, Lee YH. Placebo and nocebo responses in randomized controlled trials of Janus kinase inhibitor monotherapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2022;81(5):430-437. doi: 10.1007/s00393-021-00969-6
 43. Sung YK, Lee YH. Placebo and nocebo responses in randomized controlled trials of non-tumor necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2023;82(Suppl 1):59-67. doi: 10.1007/s00393-021-01047-7
 44. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al.; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoA1109071
 45. Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):151-159. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.003
 46. Wen X, Luo J, Mai Y, Li Y, Cao Y, Li Z, et al. Placebo response to oral administration in osteoarthritis clinical trials and its associated factors: A model-based meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2235060. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35060
 47. Paulus HE, Di Primeo D, Sharp JT, Genant HK, Weissman BN, Weisman MH, et al.; Long-Term Etodolac Study Investigators. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2004;31(3):470-481.
 48. Berliner MN, Giesecke T, Bornhövd KD. Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clin J Pain*. 2007;23(6):530-534. doi: 10.1097/AJP.0b013e318074c9b1

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

Нетрудоспособность при системной склеродермии – что известно?

А.А. Клименко, Е.П. Михеева, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова

ФГАОВ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты: Михеева Екатерина Павловна, katherina.mikheeva@mail.ru
Contacts: Ekaterina Mikheeva, katherina.mikheeva@mail.ru

Поступила 23.02.2023
Принята 10.11.2023

Медико-социальная значимость системной склеродермии (ССД) высока. Прогрессирующее течение заболевания оказывает значимое влияние на функциональное состояние и профессиональную деятельность пациентов, приводя к ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. В статье представлены данные по распространенности нетрудоспособности при ССД, в том числе в сравнении с другими ревматическими заболеваниями, а также по частоте потери и смены работы вследствие проблем, связанных с ССД. Обсуждается вклад заболевания в социально-экономическую сферу различных стран. Описаны составляющие влияния болезни на трудоспособность, основные подходы к количественной оценке показателей трудоспособности, наиболее часто используемые с этой целью инструменты. Обсуждаются данные разных авторов по результатам оценки трудоспособности у пациентов с ССД и выявленным предикторам ее потери. **Ключевые слова:** системная склеродермия, инвалидизация, нетрудоспособность, социально-экономическое бремя, абсентеизм, презентеизм, снижение производительности труда, снижение повседневной активности, предикторы потери трудоспособности, нарушение функционирования. **Для цитирования:** Клименко АА, Михеева ЕП, Шостак НА, Демидова НА. Нетрудоспособность при системной склеродермии – что известно? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):672–677.

WORK DISABILITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS – WHAT IS KNOWN?

Alesya A. Klimenko, Ekaterina P. Mikheeva, Nadezhda A. Shostak, Natalia A. Demidova

The medical and social significance of systemic sclerosis (SSc) is high. The progressive disease has a significant impact on the functional status, work participation and leads to early disability in patients of working age. The article presents data on the prevalence of work disability in patients with SSc in comparison with other rheumatic diseases, the frequency of separation from work and work transitions due to the problems connected with SSc, the socio-economic burden of SSc in different countries. The article specifies the components of the disease which affect the ability to work, the main approaches to quantify the indicators of working ability, describes the instruments most commonly used for this purpose. The data of various authors on working ability measurement and predictors of work disability in patients with SSc are presented.

Key words: systemic sclerosis, disablement, work disability, socio-economic burden, absenteeism, presenteeism, work productivity impairment, activity impairment, predictors of labour capacity loss, impaired functioning

For citation: Klimenko AA, Mikheeva EP, Shostak NA, Demidova NA. Work disability in systemic sclerosis – What is known? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):672–677 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-672-677

Введение

Системная склеродермия (ССД) оказывает значимое негативное влияние на продуктивность при выполнении рабочих обязанностей и домашних дел [1]. Нетрудоспособность, возникшая вследствие наличия ССД, – широко распространенное явление, даже среди пациентов с небольшой продолжительностью заболевания [2]. По данным J.J.Y. Lee и соавт. [3], среди пациентов трудоспособного возраста (средний возраст – 52,7 года, средняя продолжительность болезни – 10,3 года) доля неработающих составляет 40,5%. J.M. Ouimet и соавт. [4], изучавшие трудоспособность у пациентов с ССД и ревматоидным артритом (РА), сообщили, что доля пациентов, утративших трудоспособность, в группе ССД была значительно выше, чем среди больных РА (соответственно 55,7% и 34,6%; $p=0,009$). При этом трудоустроенность у пациентов с ССД, РА, системной красной волчанкой и гранулематозом с полиангиитом ниже, чем у больных псориазическим артритом и анкилозирующим спондилитом [5]. Нетрудоспособность и снижение

производительности труда являются существенным экономическим бременем как для самих пациентов, так и для общества [6–9]. Трудности повседневного функционирования и социальной адаптации также вносят вклад в экономическую составляющую данного заболевания. Социально-экономическое бремя ССД выражается в прямых и косвенных расходах государства. Прямые затраты на здравоохранение включают расходы системы общественного здравоохранения, косвенные затраты – расчетную потерю производительности труда [10]. Затраты на пациентов с диффузной формой заболевания выше, чем на больных лимитированной формой ССД. Среди клинических проявлений болезни *наибольший вклад в экономическое бремя вносят поражение легких и патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* [7]. Затраты при наличии интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), связанного с ССД, выше, чем при ССД без поражения легких. Так, по данным национального регистра Дании, общие расходы (прямое медицинское обслуживание, уход за пожилыми людьми

и косвенные расходы) в когорте ССД с ИЗЛ составили 29 725 евро, а при ССД без ИЗЛ — 17 905 евро [8]. По данным К. Morrisroe и соавт. [6], ежегодные расходы на одного пациента в результате стойкой нетрудоспособности и снижения производительности труда составляют в общей сложности 67 595,40 австралийских долларов.

В зарубежной литературе подробно изучалась частота потери работы вследствие прогрессирования ССД. Снижение производительности труда и причины ограничения трудовой деятельности изучались в меньшей степени [1]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Канаде, 21% пациентов с ССД не в состоянии работать. Стойкая нетрудоспособность при ССД встречается даже у людей с небольшой продолжительностью заболевания, и ее частота неуклонно возрастает с увеличением длительности болезни. Почти треть пациентов, болеющих менее двух лет, отмечают неспособность работать. При давности ССД 5–10 и 10–15 лет отмечают, что не способны продолжать работать, 36,1% и 44,8% больных соответственно. Среди пациентов с длительностью заболевания более 20 лет нетрудоспособны почти половина. Больные с ограниченной трудоспособностью по сравнению с работающими немного старше, имеют большую длительность заболевания, диффузное поражение кожи, более выраженную боль, больше сопутствующих заболеваний. Физическое состояние этих пациентов хуже, чем работающих лиц, а уровень их образования ниже [3]. G. Sandqvist и соавт. [11] отмечают, что риск утраты трудоспособности значительно возрастает через 3 года от момента возникновения первых симптомов заболевания. В исследовании N. Peres и соавт. [12] было показано, что 62,5% пациентов испытывают затруднения, связанные с ССД, при выполнении работы. 55% отмечают утяжеление симптомов на работе, 41% — снижение эффективности работы, 19% потеряли работу из-за заболевания. Симптомы, которые в большей степени влияют на трудоспособность, включают астению, синдром Рейно, артралгии и дигитальные язвы. C. Nguen и соавт. [13] показали, что 31% пациентов вынуждены менять профессию из-за ограничений, связанных с ССД. В исследовании S. Desuman и соавт. [14] было выявлено, что 38 (45%) из 84 анализируемых пациентов трудоспособного возраста работали, 46 (55%) не были заняты на оплачиваемой работе, причем у 74% из них это было связано с проблемами со здоровьем. 76 (90%) из 84 работающих пациентов сменили работу.

Основными составляющими влияния болезни на трудоспособность являются: отсутствие на рабочем месте (в зарубежной литературе обозначается термином «абсентеизм», от англ. *absent* — отсутствовать); присутствие на рабочем месте, но со сниженной производительностью труда («презентеизм», от англ. *present* — присутствовать); вынужденное увольнение или уменьшение степени занятости работника, например, переход с полного рабочего дня на частичную занятость [15]. Снижение трудоспособности, приводящее к пропускам работы, по-видимому, является частой проблемой у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Презентеизм можно рассматривать как потенциальный предиктор абсентеизма и выхода на пенсию в связи с нетрудоспособностью. Его обнаружение может способствовать более раннему выявлению людей, подверженных риску потери трудоспособности [16]. Абсентеизм, презентеизм, а также снижение производительности труда и снижение повседневной активности при более распространенных ревматических заболеваниях (например, при РА [3, 17, 18], анкилозирую-

щем спондилите [19–21], системной красной волчанке [22, 23]) оценивались российскими и зарубежными авторами. Конкретные инструменты для оценки данных показателей при ССД использовались лишь в нескольких зарубежных исследованиях [1]. В российской популяции эти параметры при ССД не оценивались.

Существует около 25 различных опросников для оценки трудоспособности. Наиболее часто применяются Work-place Activity Limitations (WALS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), Work Productivity Survey (WPS). Ряд зарубежных авторов использовали для количественной оценки трудоспособности опросник WPAI, который состоит из 6 вопросов и позволяет количественно оценить уровень абсентеизма, презентеизма, снижения производительности труда и повседневной активности. Так, К. Morrisroe и соавт. [6], оценивавшие производительность труда на австралийской когорте пациентов с ССД с помощью опросника WPAI, показали, что средний возраст увольнения с работы был на 13,2 года меньше среднего пенсионного возраста в Австралии. Из тех, кто работал за неделю до завершения опроса, 16% сообщили о пропусках работы из-за проблем, связанных с ССД. Средний показатель абсентеизма среди всех работающих — 5,3%; среди респондентов, сообщавших о пропущенных рабочих часах, — 32,9% рабочей недели. Общий показатель презентеизма составил 22%. Среднее значение презентеизма у работающих, отмечавших снижение производительности, — 35,1%. Общее снижение производительности труда составило 24,4%. По данным L. Xiang и соавт. [9], использовавших данный опросник, 9 (12,3%) из 78 работающих пациентов отмечали отсутствие на рабочем месте. Уровень абсентеизма в данной группе составил 50,5% рабочей недели, среди всех респондентов — 6,2%. 39 (50,0%) из 78 работающих пациентов сообщили о присутствии на рабочем месте со сниженной производительностью труда (презентеизм), что составило 39,5% рабочей недели (общий показатель презентеизма у всех респондентов составил 19,7%). Снижение производительности труда (включая как абсентеизм, так и презентеизм) составило 45,9% от предыдущей недели. С потерей производительности труда было связано курение ($p=0,03$) в однофакторном анализе и наличие гиперлипидемии как в однофакторном ($p=0,01$), так и в многофакторном анализе ($p=0,03$) после корректировки по возрасту, полу и продолжительности заболевания. По данным A. Jetha и соавт. [24], также использовавших опросник WPAI, 50% пациентов из-за проблем со здоровьем, связанных с ССД, пропустили 1 рабочий день или более за неделю, предшествовавшую исследованию. У пациентов, которым дополнительная поддержка на рабочем месте в связи с их заболеванием оказывалась плохо, доля невыходов на работу была больше. Средний уровень презентеизма в данной когорте составил 2,8 балла (0–10). Самые большие трудности на рабочем месте, по данным A. Jetha и соавт. [24], представляют работа руками, приседание, а также подъем, переноска или перемещение предметов. В некоторых исследованиях для оценки трудоспособности используется опросник Work Ability Index (WAI), который позволяет: 1) сравнить работоспособность на сегодняшний день с максимальной работоспособностью; 2) оценить работоспособность с учетом требований к трудовой деятельности; 3) подсчитать число диагностированных заболеваний или состояний, усложняющих выполнение работы; 4) оценить снижение работоспособности

из-за различного рода заболеваний; 5) оценить размер отпуска по болезни за предшествующий год; 6) сделать прогноз собственной работоспособности через два года. По данным G. Sandqvist и соавт. [11], у 13 пациентов были хорошие или отличные показатели по WAI, у 15 – удовлетворительные, у 20 – плохие. Между этими подгруппами не было выявлено существенных различий по социально-демографическим характеристикам, длительности заболевания или степени поражения кожи и легких. Однако у пациентов с хорошими показателями по WAI наблюдалась меньшая выраженность таких симптомов, как боль, усталость и нарушение функции кисти ($p<0,001$). Пациенты с лучшими показателями по WAI имели лучшие компетентность ($p<0,001$) и возможность адаптации на работе ($p<0,01$), чем пациенты с менее благоприятным результатом оценки по WAI [11].

М.К. Singh и соавт. [1] для оценки степени снижения трудоспособности использовали опросник WPS, первоначально разработанный для РА, где слово «артрит» в вопросах заменено на «склеродермия». Опросник оценивает статус занятости, тип работы для занятых (не ручной, ручной или смешанный) и статус безработных (домохозяйка, пенсионер, студент, нетрудоспособный из-за ССД, нетрудоспособный из-за проблем со здоровьем, не связанных с ССД), уровень абсентеизма (пропущенные полные рабочие дни из-за ССД), презентеизма (дни, в течение которых производительность труда снижалась на $\geq 50\%$) и степень влияния ССД на производительность труда по шкале 0–10 за предшествующий месяц. Было выявлено, что в среднем работающие пациенты пропускают 2,6 дня в месяц из-за проблем, связанных с ССД, и 2,5 дня в месяц рабо-

тают со сниженной вдвое производительностью. Также было показано, что пациенты с более низким уровнем образования и плохой оценкой общего состояния здоровья врачом с большей вероятностью пропускали работу. Пациенты с лимитированной ССД и высокими значениями индекса HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) чаще пренебрегали работой по дому.

Некоторые авторы для оценки социально-экономического бремени ССД используют опросник WLQ [25], состоящий из 25 вопросов, объединенных в 4 шкалы ограничений работы: управление временем; физическая активность; когнитивные/межличностные навыки; требования к производительности. В исследовании S.D. Padala и соавт. [10], проведенном на новозеландской когорте пациентов с ССД трудоспособного возраста, средние суммарные баллы WLQ составили: управление временем – 21,7; физические требования – 62,5; межличностные отношения – 23,6; требования к производительности – 23,8. Рассчитанный процент потери производительности – 46,5%.

Разработан и опросник WALS, оценивающий ограничения подвижности, способность длительно сидеть или стоять, поднимать предметы, работать руками, приседать, сгибать ноги в коленных суставах или опускаться на колени, достижимый радиус действия, планирование, количество рабочих часов, темп работы, концентрацию и выполнение текущих требований к работе [26]. Основные работы зарубежных авторов, использовавших различные методы оценки работоспособности и производительности труда, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели работоспособности и производительности труда у работающих пациентов с системной склеродермией

Год	Авторы	Когорта	Инструмент для оценки	Оцениваемые показатели
2010	Sandqvist G. et al. [11]	Работающие: $n=48$	WAI	Уровень трудоспособности по WAI: хороший или отличный (>36 баллов) – 13 пациентов; удовлетворительный (28–36 баллов) – 15 пациентов; плохой (<28 баллов) – 20 пациентов
2012	Singh M. et al. [1]	Работающие: $n=60$ Средняя продолжительность болезни – $7,6\pm 8,2$ года; возраст – $51,8\pm 14,2$ года	WPS	Абсентеизм – $2,6\pm 6,3$ дня в месяц Презентеизм (среднее снижение продуктивности на 50%) в течение 2,5 дней в месяц
2017	Morrisroe K. et al. [6]	Работающие: $n=133$ Средняя продолжительность болезни – $14,9\pm 8,3$ года; возраст – $53,7\pm 7,9$ года	WPAI	Общий абсентеизм за прошедшую неделю – $5,3\pm 17,3\%$ Абсентеизм у работающих, пропускавших рабочие часы за прошедшую неделю, – $32,9\pm 31,4\%$ Общий презентеизм – $22,2\pm 23,2\%$ Презентеизм у работающих, отмечавших снижение производительности, – $35,1\pm 19,9\%$ Общее снижение производительности труда – $24,4\pm 25,6\%$ Общее снижение повседневной активности – $37,9\pm 29,1\%$
2019	Jetha A. et al. [24]	Работающие: $n=110$ Средняя продолжительность болезни – $9,3\pm 7,2$ года, возраст – $48,4\pm 12,9$ года	WPAI	Абсентеизм – $54\pm 49,5$ дня; $15\pm 27,8$ дня – в группе пациентов, которым оказывалась поддержка на рабочем месте; $39\pm 72,2$ дня – в группе пациентов, которым поддержка не оказывалась Презентеизм – $2,8\pm 2,7$ (0–10); $1,6\pm 1,8$ – у пациентов, которым оказывалась поддержка на рабочем месте; $3,6\pm 3,0$ – у пациентов, которым поддержка не оказывалась
2022	Padala S.D. et al. [10]	$N=86$ Работающие: $n=76$	WLQ	Управление временем – 21,7; физические требования – 62,5; межличностные отношения – 23,6; требования к производительности – 23,8. Рассчитанный процент потери производительности – 46,5%
2022	Xiang L. et al. [9]	Работающие: $n=78$ Средняя продолжительность болезни – $8,8\pm 6,8$ года; возраст – $48,2\pm 10,7$ года Неработающие: $n=33$ Средняя продолжительность болезни – $9,7\pm 6,8$ года; возраст – $52,2\pm 9,5$ года	WPAI	Абсентеизм: у всех работающих – $6,2\pm 19,8\%$; у работающих, которые вынуждены были пропускать рабочие часы за прошедшую неделю, – $50,5\pm 31,6\%$. Презентеизм: у всех работающих – $19,7\pm 25,5\%$; у работающих, отмечавших снижение производительности, – $39,5\pm 22,8\%$. Снижение производительности труда – $24,5\pm 30,2\%$; снижение повседневной активности – $22,6\pm 28,8\%$.

Примечание: WAI – Work Ability Index; WPS – Work Productivity Survey; WPAI – Work Productivity and Activity Impairment; WLQ – Work Limitations Questionnaire

Для коррекции факторов риска потери работы, модификации рабочих мест и улучшения условия работы важно выделить предикторы потери трудоспособности. По данным J.J.Y. Lee и соавт. [3], наиболее значимыми факторами риска снижения трудоспособности и потери работы являются: низкий уровень образования; большая длительность заболевания; диффузная форма болезни/высокий показатель кожного счета; нарушения функции кисти (особенно контрактуры и язвы); выраженная депрессия. В исследовании G. Sandqvist и соавт. [11] худшие показатели по WAI были ассоциированы с большей выраженностью слабости, боли и нарушения функции кисти, лучшими навыками по выполнению рабочих обязанностей, лучшей приспособленностью к работе. K. Morrisroe и соавт. [27] факторами, независимо связанными со снижением производительности труда, считают артрит и сухой синдром. В то же время пациенты с высшим образованием демонстрировали лучшие показатели производительности труда, чем не имевшие его больные. Пациенты с низкими показателями качества жизни также имели низкую производительность труда. В других исследованиях также показано, что уровень образования, продолжительность заболевания и функциональные нарушения, которые оценивались по HAQ и Scleroderma HAQ (SHAQ) связаны с трудоспособностью [3, 4, 28]. SHAQ – опросник, созданный для оценки функционального статуса при ССД, включающий HAQ (8 доменов), а также следующие шкалы: уровень боли, общую оценку состояния здоровья пациентом, степень влияния сосудистых нарушений, дигитальных язв, одышки и желудочно-кишечных симптомов на повседневную жизнь [29]. M. Schnitzer и соавт. [30] наблюдали группу больных ССД, возраст которых составлял в среднем 55 ± 12 лет, длительность заболевания – 11 ± 7 лет. Среднее значение HAQ у этих пациентов составило $0,84 \pm 0,70$. При ССД прогрессирование функциональной недостаточности сопровождается увеличением HAQ в среднем на 0,12 за 3 года. Диффузная форма болезни и проблемы с дыханием являются предикторами инвалидизации. Возраст больных, наблюдавшихся V.K. Jaeger и соавт. [31], составлял в среднем $56,8 \pm 13,0$ лет, длительность заболевания – 11,5 года. В этой группе средние значения SHAQ и HAQ составили $0,87 \pm 0,66$ и $0,92 \pm 0,78$ соответственно. 59% из этих больных имели легкую или умеренную ($0 \leq \text{SHAQ} < 1$), 34% – среднюю или тяжелую ($1 \leq \text{SHAQ} < 2$), 7% – тяжелую или очень тяжелую ($2 \leq \text{SHAQ}$) функциональную недостаточность. Основными факторами, связанными с выраженными функциональными нарушениями по SHAQ, были: наличие одышки класса IV по модифицированной для пациентов с кардиореспираторными заболеваниями классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, New York Heart Association) (коэффициент регрессии $B=0,62$); модифицированный класс III по NYHA ($B=0,53$) и модифицированный класс II по NYHA ($B=0,21$); фибрилляция ($B=0,37$); мышечная слабость ($B=0,27$); наличие дигитальных язв ($B=0,20$) и желудочно-кишечных симптомов (симптомы, связанные с нарушением моторики пищевода ($B=0,16$), желудка ($B=0,15$), кишечные симптомы ($B=0,15$)). В работе S.D. Padala и соавт. [10] среднее значение SHAQ составило 0,82. Поражение опорно-двигательного аппарата также является важным фактором функциональной недостаточности и влияет на величину

SHAQ. В частности, кальциноз мягких тканей является независимым предиктором нарушения функции кисти и боли, особенно при отложении кальцинатов не только в области подушечек пальцев, но и в других более проксимальных зонах. Более того, выявлена связь между наличием тяжелого кальциноза и развитием остеопороза [32].

A. Bérezné и соавт. [28], обобщившие результаты обследования 189 пациентов, показали, что при наличии дигитальных язвочек функциональные нарушения по HAQ были более выраженными, чем при их отсутствии ($p=0,001$). При использовании шкалы оценки функции кисти CHFS (Cochin Hand Function Scale) у пациентов с дигитальными язвами также была выявлена более выраженная функциональная недостаточность, чем у пациентов без язв ($p=0,0001$). L. Guillevin и соавт. [33], которые анализировали результаты обследования 2327 респондентов, продемонстрировали, что среди работающих/самозанятых пациентов с количеством язвочек на момент опроса 0, 1–2 и ≥ 3 среднее ухудшение работоспособности в течение предшествовавшего месяца составило 28%, 42% и 48% соответственно. Способность осуществлять повседневную деятельность в данных группах была нарушена в среднем на 35%, 54% и 63% соответственно. В многоцентровом обсервационном исследовании I. Castellví и соавт. [34] было показано, что при наличии дигитальных язв пациенты с ССД имели более выраженную функциональную недостаточность кисти по шкале CHFS в целом ($p<0,002$) и по каждому из ее пяти измерений, чем при их отсутствии. Кроме того, у пациентов с дигитальными язвами, по данным опросника оценки состояния здоровья, функциональные ограничения более значительны и связаны с такими параметрами, как функция кисти, одевание и самообслуживание ($p<0,013$), прием пищи ($p<0,013$) и хват ($p<0,03$). Нарушения повседневной деятельности у таких больных были более значительными, чем у больных, которые их не имеют ($p=0,002$). Пациенты с дигитальными язвами также имеют более интенсивную боль по визуальной аналоговой шкале ($p<0,013$) и больше проблем, связанных с выраженностью феномена Рейно ($p<0,001$). У них отмечалась также тенденция к снижению на производительности труда, но она статистически не значима ($p=0,07$) [34]. Более подробно данные по выявленным различными авторами предикторам нетрудоспособности и снижения продуктивности на работе представлены в таблице 2.

Пациенты с ССД сталкиваются с различными препятствиями, мешающими им полноценно работать. J.L. Poole и соавт. [36] было показано, что наиболее значимыми из них являются низкие температуры на улице (82% респондентов), низкие температуры на рабочем месте (76%), работа по дому (76%). Кроме того, пациенты сталкиваются с проблемами на работе при использовании обеих рук (64%), организации и участии в общественных мероприятиях (64%), обеспечении самообслуживания (61%) и необходимости отрабатывать 8-часовой рабочий день (58%). По данным A. Jetha и соавт. [24], изучавших потребность в разных видах поддержки на рабочем месте, наиболее часто больные нуждаются в предоставлении большего количества медицинских льгот (84%), специального оборудования (63%) и гибкого рабочего графика (59%). При этом 61% респондентов сообщают, что должная поддержка на рабочем месте не оказывается, что сказывается на производительности труда.

Таблица 2. Предикторы потери/снижения трудоспособности

Год	Авторы	Когорта	Предикторы
2008	Ouimet J.M. et al. [4]	n=61	Высокие показатели HAQ-DI ($p<0,001$), диффузная форма заболевания ($p=0,032$) и продолжительность заболевания ($p=0,042$) ассоциированы с нетрудоспособностью
2009	Hudson M. et al. [2]	n=365	Коморбидные заболевания (ОШ=1,135; 95% ДИ: 1,072–1,202), продолжительность заболевания (ОШ=1,033; 95% ДИ: 1,001–1,066), диффузная форма (ОШ=1,890; 95% ДИ: 1,134–3,151), тяжесть течения болезни (ОШ=1,312; 95% ДИ: 1,162–1,481), выраженность боли (ОШ=1,212; 95% ДИ: 1,102–1,333), слабости (ОШ=0,967; 95% ДИ: 0,942–0,993) и функциональная недостаточность по HAQ-DI (ОШ=4,881; 95% ДИ: 2,854–8,348) ассоциированы с нетрудоспособностью
2010	Sandqvist G. et al. [11]	n=57	Выраженная слабость, боль и нарушение функции кисти ассоциированы с худшими показателями по WAI ($p<0,001$)
2011	Bérezné A. et al. [28]	n=189	Выраженность функциональной недостаточности кистей по CHFS ($p=0,007$) ассоциирована с нетрудоспособностью при однофакторном анализе; возраст ($p=0,0006$), продолжительность болезни ($p=0,03$), выраженность функциональных нарушений по HAQ-DI ($p=0,0005$) – в однофакторном и многофакторном анализе
2011	Sharif R. et al. [35]	n=284	Низкий уровень образования ($p<0,001$), более тяжелое поражение легких по индексу Medsger Lung Severity Index ($p=0,012$), выраженная слабость ($p=0,008$), меньшая социальная поддержка ($p<0,001$) связаны с нетрудоспособностью
2012	Singh M.K. et al. [1]	n=164	Низкий уровень образования ($p=0,014$), неудовлетворительное состояние здоровья по оценке врача ($p=0,026$) связаны со снижением продуктивности из-за ССД при однофакторном и многофакторном анализе
2016	Morrisroe K. et al. [27]	n=1587	Ампутации пальцев, диффузная форма ССД ($p=0,002$) сухой синдром ($p<0,001$), физическая работа ($p=0,03$) и легочная гипертензия ($p=0,02$) ассоциированы с потерей работы
2019	Castellví I. et al. [34]	n=199	Тенденция к влиянию дигитальных язвочек на продуктивность на работе ($p=0,07$)
2022	Xiang L. et al. [9]	n=111	С потерей производительности труда связано курение ($p=0,03$) в однофакторном анализе, наличие гиперлипидемии – как в однофакторном ($p=0,01$), так и в многофакторном анализе ($p=0,03$)

Примечание: HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; WAI – Work Ability Index; ССД – системная склеродермия

Таким образом, в работах разных авторов было показано, что нетрудоспособность при ССД широко распространена, а трудоспособность ниже, чем при других ревматических заболеваниях, что приводит к экономическим последствиям для пациента и общества, а также снижает качество жизни. Однако результаты исследований по выявлению предикторов нетрудоспособности весьма разрозненны. Необходимо проведение большего количества исследований, направленных на поиск предикторов нетрудоспособности, и сравнение полученных данных с результатами более ранних работ разных авторов. Выявление модифицируемых факторов риска потери трудоспособности может способствовать созданию условий для трудоустройства или адаптации на рабочем месте, которые позволят пациентам с ССД продолжать работать.

Инициативы по сохранению трудоспособности, такие как создание необходимых условий труда, модификация рабочих мест, помогут снизить экономическое бремя ССД.

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

- Singh MK, Clements PJ, Furst DE, Maranian P, Khanna D. Work productivity in scleroderma: analysis from the University of California, Los Angeles scleroderma quality of life study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):176–183. doi: 10.1002/acr.20676
- Hudson M, Steele R, Lu Y, Thoms BD; Canadian Scleroderma Research Group; Baron M. Work disability in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2481–2486. doi: 10.3899/jrheum.081237
- Lee JJY, Gignac MAM, Johnson SR. Employment outcomes in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101667. doi: 10.1016/j.berh.2021.101667
- Ouimet JM, Pope JE, Gutmanis I, Koval J. Work disability in scleroderma is greater than in rheumatoid arthritis and is predicted by high HAQ scores. *Open Rheumatol J*. 2008;2:44–52. doi: 10.2174/1874312900802010044
- Mau W, Listing J, Huscher D, Zeidler H, Zink A. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol*. 2005;32(4):721–728.
- Morrisroe K, Sudararajan V, Stevens W, Sahhar J, Zochling J, Roddy J, et al. Work productivity in systemic sclerosis, its economic burden and association with health-related quality of life. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):73–83. doi: 10.1093/rheumatology/keu362
- Клабукова ДЛ, Крысанова ВС, Ермолаева ТН, Давыдовская МВ, Кокушкин КА. Социально-экономическое бремя системной склеродермии: систематический обзор. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(3):291–303. [Klabukova DL, Krysanova VS, Ermolaeva TN, Davydovskaya MV, Kokushkin KA. Economic burden of systemic sclerosis: Systematic review. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(3):291–303 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.041
- Knarborg M, Løkke A, Hilberg O, Ibsen R, Sikjaer MG. Direct and indirect costs of systemic sclerosis and associated interstitial lung disease: A nationwide population-based cohort study. *Respirology*. 2022;27(5):341–349. doi: 10.1111/resp.14234
- Xiang L, Kua SMY, Low AHL. Work productivity and economic burden of systemic sclerosis in a multiethnic Asian population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(5):818–827. doi: 10.1002/acr.24521
- Padala SD, Lao C, Solanki K, White D. Direct and indirect health-related costs of systemic sclerosis in New Zealand. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(12):1386–1394. doi: 10.1111/1756-185X.14433

11. Sandqvist G, Scheja A, Hesselstrand R. Pain, fatigue and hand function closely correlated to work ability and employment status in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1739-1746. doi: 10.1093/rheumatology/keq145
12. Peres N, Morell-Dubois S, Hachulla E, Hatron PY, Duhamel A, Godard D, et al. Sclérodémie systémique et difficultés professionnelles : résultats d'une enquête prospective [Systemic sclerosis and occupational difficulties: Results of a prospective study]. *Rev Med Interne*. 2017;38(11):718-724 (In French). doi: 10.1016/j.revmed.2017.06.006
13. Nguyen C, Poiraudou S, Mestre-Stanislas C, Rannou F, Bérezné A, Papelard A, et al. Employment status and socio-economic burden in systemic sclerosis: A cross-sectional survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):982-989. doi: 10.1093/rheumatology/kep400
14. Decuman S, Smith V, Verhaeghe S, Deschepper E, Vermeiren F, De Keyser F. Work participation and work transition in patients with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):297-304. doi: 10.1093/rheumatology/ker288
15. Кричевская ОА, Вакуленко ОЮ, Горячев ДВ, Эрдес ШФ. О некоторых подходах к количественной оценке снижения производительности труда при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):90-97. [Krichevskaya OA, Vakulenko OYu, Goryachev DV, Erdes SF. Some approaches to quantitative evaluation of reduced productivity in subjects with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):90-97 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1188
16. Cordeiro RA, Fischer FM, Shinjo SK. Systemic autoimmune diseases and work outcomes in Brazil: A scoping review. *Rev Saude Publica*. 2022;56:24. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056003918
17. Вакуленко ОЮ, Кричевская ОА, Горячев ДВ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология*. 2012;52(3):60-67. [Vakulenko OYu, Krichevskaya OA, Goryachev DV, Erdes SF. Relationship of the clinical characteristics of rheumatoid arthritis to work capacity and efficiency. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;52(3):60-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-711
18. Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF, Morales-Torres JLA, Chalem P, Restrepo JFM, et al. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):47. doi: 10.1186/s42358-019-0090-8
19. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):513-519. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
20. Sağ S, Nas K, Sağ MS, Tekeoğlu İ, Kamanlı A. Relationship of work disability between the disease activity, depression and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2018;31(3):499-505. doi: 10.3233/BMR-169657
21. Boonen A, Boone C, Albert A, Mielants H. Understanding limitations in at-work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: The role of work-related contextual factors. *J Rheumatol*. 2015;42(1):93-100. doi: 10.3899/jrheum.131287
22. Scofield L, Reinlib L, Alarcón GS, Cooper GS. Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: A review. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1475-1479. doi: 10.1002/art.24113
23. Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):281-284. doi: 10.1093/rheumatology/ken477
24. Jetha A, Johnson SR, Gignac MAM. Unmet workplace support needs and lost productivity of workers with systemic sclerosis: A path analysis study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(3):423-431. doi: 10.1002/acr.24123
25. Lerner D, Amick BC 3rd, Rogers WH, Malspeis S, Bungay K. The work limitations questionnaire. *Med Care*. 2001;39(1):72-85. doi: 10.1097/00005650-200101000-00009
26. Tang K, Beaton DE, Boonen A, Gignac MA, Bombardier C. Measures of work disability and productivity: Rheumatoid Arthritis Specific Work Productivity Survey (WPS-RA), Workplace Activity Limitations Scale (WALS), Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis (RA-WIS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), and Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):337-349. doi: 10.1002/acr.20633
27. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M; and the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Determinants of unemployment amongst Australian systemic sclerosis patients: Results from a multicentre cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl 100(5)):79-84.
28. Bérezné A, Seror R, Morell-Dubois S, de Menthon M, Fois E, Dzeing-Ella A, et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):277-285. doi: 10.1002/acr.20342
29. Steen VD, Medsger TA. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1984-1991. doi: 10.1002/art.1780401110
30. Schnitzer M, Hudson M, Baron M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Disability in systemic sclerosis – A longitudinal observational study. *J Rheumatol*. 2011;38(4):685-692. doi: 10.3899/jrheum.100635
31. Jaeger VK, Distler O, Maurer B, Czirják L, Lóránd V. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: A study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):441-450. doi: 10.1093/rheumatology/keu182
32. Valenzuela A, Baron M, Rodriguez-Reyna TS, Proudman S, Khanna D. Calcinosis is associated with ischemic manifestations and increased disability in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):891-896. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.007
33. Guillemin L, Hunsche E, Denton CP, Krieg T, Schwierin B, Rosenberg D, et al.; DUO Registry Group. Functional impairment of systemic scleroderma patients with digital ulcerations: Results from the DUO Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):71-80.
34. Castellvi I, Eguiluz S, Escudero-Contreras A, Ríos JJ, Calvo-Alén J, Callejas-Rubio JL, et al.; LAUDES Study Group. LAUDES Study: Impact of digital ulcers on hand functional limitation, work productivity and daily activities, in systemic sclerosis patients. *Rheumatol Int*. 2019;39(11):1875-1882. doi: 10.1007/s00296-019-04436-z
35. Sharif R, Mayes MD, Nicassio PM, Gonzalez EB, Draeger H, McNearney TA, et al.; GENISOS Study Group. Determinants of work disability in patients with systemic sclerosis: A longitudinal study of the GENISOS cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):38-47. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.002
36. Poole JL, Anwar S, Mendelson C, Allaire S. Workplace barriers encountered by employed persons with systemic sclerosis. *Work*. 2016;55(4):923-929. doi: 10.3233/WOR-162448

Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Михеева Е.П. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4517-8435>

Шостак Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Демидова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Неполная системная красная волчанка. Собственное наблюдение и обзор литературы

Т.А. Панафидина¹, Т.В. Попкова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

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

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

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

³I.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

Термин «неполная» системная красная волчанка (СКВн) отражает состояние, которое не соответствует существующим критериям определенной (достоверной) системной красной волчанки (СКВ), поскольку у больного выявляется неполное количество признаков, специфичных для данной болезни. «Волчаночные» аутоантитела появляются у пациентов за годы до постановки диагноза, а наиболее частые клинические симптомы имеют неспецифический характер и некоторое время могут быть единственным проявлением болезни. Постепенное ее прогрессирование приводит к развитию «достоверной» СКВ у 5–57 % пациентов с СКВн в течение 1–10 лет. В настоящее время отсутствуют рекомендации по мониторингу и терапии пациентов с СКВн. В статье представлены собственные результаты и анализ данных литературы, касающихся клинических и патогенетических проблем СКВн.

Ключевые слова: неполная СКВ, клинические проявления, иммунологические нарушения, терапия, гидроксихлорохин

Для цитирования: Панафидина ТА, Попкова ТВ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Неполная системная красная волчанка. Собственное наблюдение и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):678–688.

INCOMPLETE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. OWN OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW

Tatiana A. Panafidina¹, Tatiana V. Popkova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

The term of “incomplete” systemic lupus erythematosus (iSLE) is used when patients have typical clinical and immunological signs of lupus without fulfilling the classification criteria for SLE. Autoantibodies appear in patients years before diagnosis, and the most common clinical manifestations are nonspecific and may be the only symptom of the disease for some time. Progression to definite SLE occurs in 5–57% of patients with iSLE within 1–10 years. There are currently no recommendations for monitoring and treatment of iSLE patients. This article presents the results of our own research and literature analysis on clinical and pathogenetic problems of iSLE.

Key words: incomplete SLE, clinical manifestations, immunological disorders, therapy, hydroxychloroquine

For citation: Panafidina TA, Popkova TV, Lila AM, Nasonov EL. Incomplete systemic lupus erythematosus.

Own observation and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):678–688 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-678-688

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1].

Развитие определенного спектра характерных для СКВ клинических симптомов, наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител, ассоциируется с прогрессированием иммунопатологического процесса при СКВ. Однако общепризнанный термин, определяющий патологию у пациентов, имеющих только отдельные серологические и/или клинические признаки, характерные для СКВ, отсутствует [2]. В подобных случаях заболевание наиболее часто характеризуется как «неполная» СКВ (СКВн) [3–5]. Современный интерес к проблеме СКВн обусловлен многими факторами, имеющими как практическое (улучшение ранней диагностики), так и теоретическое значение (изучение этиологии

и ранних механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам).

Ретроспективный анализ большой группы пациентов с СКВ показал, что «волчаночные» аутоантитела у них появляются за годы до постановки диагноза этого заболевания [6, 7]. Наиболее частые изменения, встречающиеся при СКВн, имеют неспецифический характер и некоторое время могут быть единственным проявлением болезни: лихорадка, артралгии, алопеция, кожные высыпания, фотосенсибилизация, цитопении. Со временем количество и тяжесть клинических проявлений нарастает, постепенное прогрессирование заболевания приводит к развитию «достоверной» СКВ у 5–57% пациентов с СКВн в течение 1–10 лет [8].

Собственные результаты

В наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование, посвященное анализу клинических и серологических проявлений СКВн, вариантов терапии, частоты

Контакты: Панафидина
Татьяна Александровна,
panafidina@inbox.ru
Contacts:
Tatiana Panafidina,
panafidina@inbox.ru

Поступила 19.09.2023
Принята 10.11.2023

прогрессирования в «достоверную» СКВ, включено 60 пациентов (58 (97%) женщин и 2 (3%) мужчин), обратившихся в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с августа 2020 г. по август 2023 г. Медиана возраста на момент включения составила 38 [26; 47] лет. СКВн диагностировалась ревматологом при наличии неполного количества (<4) критериев СКВ, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) в 1997 г. [9, 10] и Международным объединением клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г. [11] после исключения других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет или старше 70 лет; наличие беременности/лактации; наличие тяжелой сопутствующей патологии (острые инфекции и обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС) — судороги, психоз, делирий, галлюцинации, кома), паранеопластический синдром, любые злокачественные новообразования или предраковые состояния на момент обследования и в анамнезе за последние 5 лет); алкогольная или наркотическая зависимость; параллельное участие в клинических исследованиях различных препаратов.

Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определялась с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) [12]. Для оценки необратимых органических повреждений применяли индекс повреждения SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) [13]. Медиана возраста установления диагноза СКВн составила 33 [25; 42] года, первых проявлений — 27 [22; 39] лет. Отягощенная наследственность по ИВРЗ выявлена у 10% пациентов с СКВн. В подавляющем большинстве случаев (55%) провоцирующий фактор не установлен, у 13% пациентов появление первых проявлений ассоциировано с беременностью, у 8% — с приемом комбинированных оральных контрацептивов, по 7% — с инфекцией и стрессом соответственно (рис. 1).

При включении в исследование медиана длительности СКВн составила 12 [2; 29] мес., у 12 (20%) больных длительность заболевания составляла ≥ 5 лет. На момент верификации диагноза СКВн большинство (77%) пациентов имели сочетание клинических и иммунологических проявлений, специфичных для СКВ; у 15% выявлены только клинические симптомы; у 8% отмечались изолированные иммунологические нарушения. Частота отдельных клинических и иммунологических проявлений СКВн представлена на рисунке 2. Медиана SLEDAI-2K составила 2 [1; 5] балла, индекса повреждения SDI — 0 [0; 0] баллов.

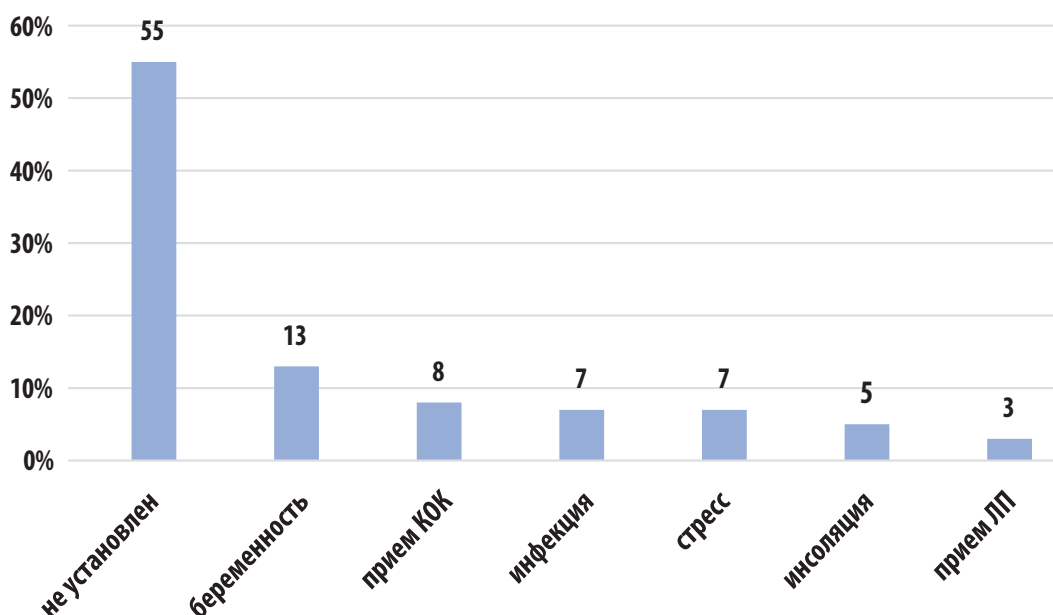


Рис. 1. Частота «триггерных» факторов «неполной» системной красной волчанки (n=60): КОК — комбинированные оральные контрацептивы; ЛП — лекарственные препараты

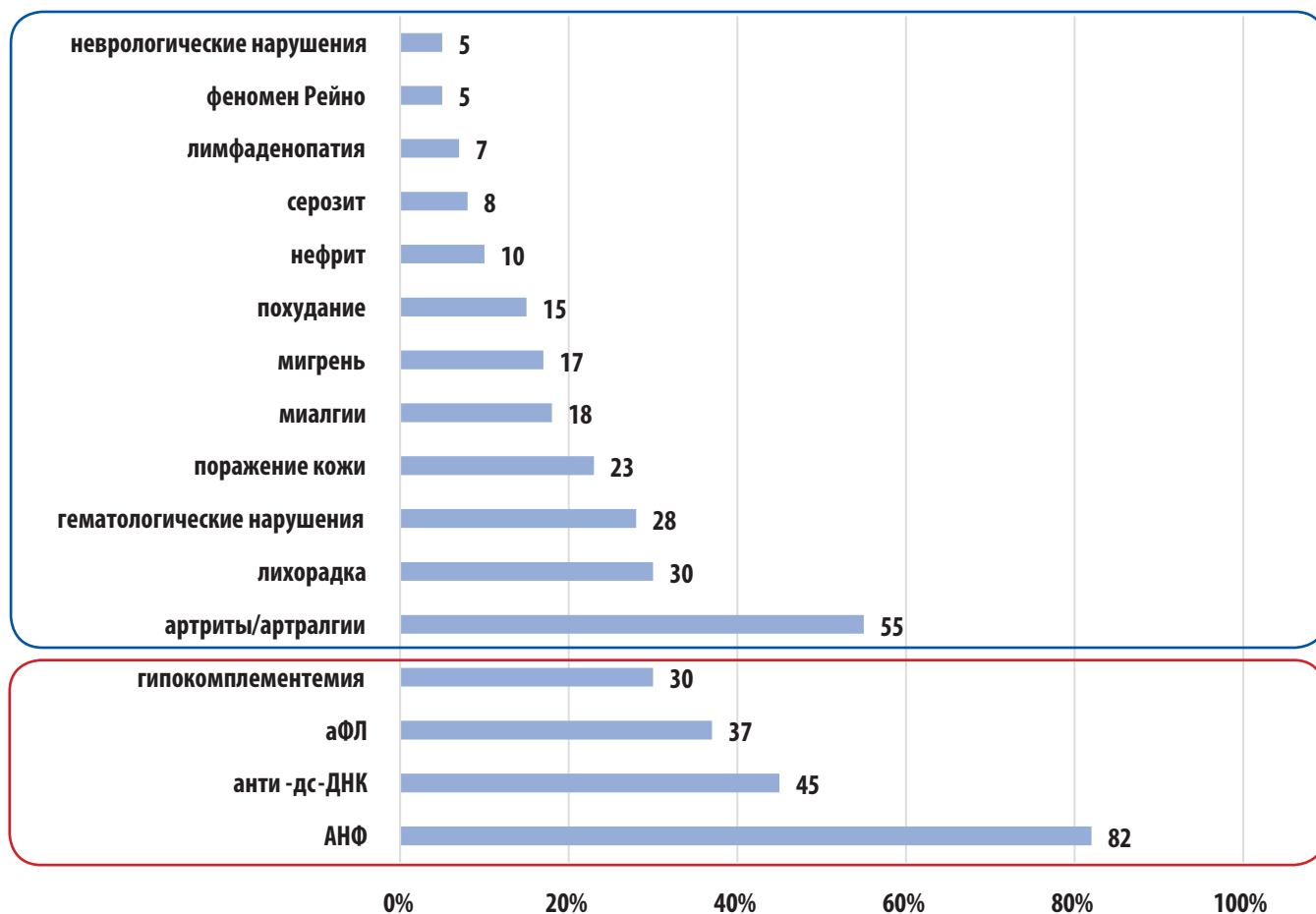


Рис. 2. Частота клинических и иммунологических проявлений «неполной» системной красной волчанки ($n=60$): аФЛ – антифосфолипидные антитела; анти-дс-ДНК – антитела к двуспиральной ДНК; АНФ – антинуклеарный фактор

Основными клиническими проявлениями СКВн, выявленными в течение всего периода болезни (в анамнезе и/или на момент включения в исследование), являлись: поражение суставов (артрит/артралгии; 55%), лихорадка (30%), гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения; 28%) и поражение кожи (острая, подострая, хроническая кожная красная волчанка; 23%). Подавляющее большинство пациентов (82%) были позитивны по антинуклеарному фактору (АНФ); антитела к Smith-антигену (анти-Sm) не выявлены ни в одном случае.

Серьезные изменения внутренних органов встречались редко, среди них были выявлены: нефрит (10%), серозит (8%), неврологические нарушения (5%), язвенно-некротический васкулит (3%), интерстициальное поражение легких (2%) и миокардит (2%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [14] обнаружен у 8 (13%) пациентов с СКВн.

В ходе проспективного динамического наблюдения (медиана его длительности составила 14 [5; 35] мес.) у 33 из 60 (55%) пациентов предварительно установленный диагноз СКВн был пересмотрен в пользу других заболеваний: в подавляющем большинстве случаев (15 (25%)) – в пользу достоверной СКВ (согласно критериям ACR 1997 и SLICC 2012), в 2 (3%) – в пользу остеоартрита, в 2 (3%) – в пользу первичного АФС, в 3 (6%) – в пользу других ИВРЗ (болезнь Шёгрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный артрит – по одному

пациенту). У 11 (18%) больных ревматическое заболевание было исключено. 27 (45%) пациентов продолжают наблюдаться у ревматолога с диагнозом СКВн.

Среди 11 (18%) больных, у которых ревматическое заболевание было исключено, чаще встречались аутоиммунный тиреоидит ($n=2$ – 3%) и иммунологические нарушения ($n=5$ – 7%; код диагноза по МКБ10 – R76.0); остальные заболевания (инфекции, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, заболевание печени, плоскостопие и др.) выявлялись в единичных случаях.

Большинство (57%) больных СКВн принимали гидроксихлорохин (ГХ) в дозе 200 мг/сут. и оральные глюкокортикоиды (ГК; 42%); медиана максимальной дозы в пересчете на преднизолон составила 15 [6; 40] мг/сут. Иммуносупрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовались в единичных случаях: по одному пациенту получали метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, ритуксимаб и ингибитор интерлейкина (ИЛ) 6 (пациентка в прошлом принимала участие в клиническом исследовании). Кроме того, назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; $n=17$ – 25%), витамин D ($n=16$ – 27%), внутривенный иммуноглобулин человека (ВВИГ; $n=4$ – 7%), низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ($n=10$ – 17%), антикоагулянты ($n=6$ – 10%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ; $n=3$ – 5%), сульфасалазин ($n=2$ – 3%) и элтромбопаг ($n=1$ – 2%).

Таблица 1. Варианты терминологии и частота трансформации заболевания в достоверную системную красную волчанку при проспективном наблюдении [15]

Термины	Количество исследований	Годы публикаций	Количество пациентов, min-max	Длительность наблюдения (годы), min-max	Трансформация в СКВ (%), min-max
СКВн [16–20]	5	1989–2012	22–100	1,6–13,0	3,0–57,0
НЗСТ [21–31]	11	1996–2020	81–665	3,0–14,0	2,9–13,2
Латентная СКВ [32]	1	1989	22	8,0	31,8
Потенциальная СКВ [33]	1	2014	264	6,3	21,2
Подострая кожная красная волчанка [34]	1	2016	85	3,8	35,3 (ACR 1997) 40,0 (SLICC 2012)
Аутоиммунное заболевание соединительной ткани высокого риска [35]	1	2018	118	1,0	11,9
Возможная СКВ [36]	1	2019	43	1,5	14,0

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; min – минимальное значение; max – максимальное значение; СКВн – неполная системная красная волчанка; НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани; ACR 1997 – классификационные критерии системной красной волчанки, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology) в 1997 г.; SLICC 2012 – классификационные критерии системной красной волчанки, разработанные Международным объединением клиник по СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 году

Обсуждение

Ревматологи в своей клинической практике нередко встречаются с пациентами, имеющими аутоиммунные проявления (серологические и/или клинические), не соответствующие в полной мере существующим диагностическим или классификационным критериям определенных системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Но данных о распространенности, вариабельности, лечении и исходах «неполных» вариантов СКВ, системной склеродермии, ревматоидного артрита, болезни Шёгрена и др., собственно недифференцированного заболевания соединительной ткани (НЗСТ), крайне мало. Одной из первых трудностей в проведении систематического анализа исследований, посвященных СКВн, является отсутствие общепризнанного термина для обозначения данного состояния [2, 4]. Разнообразие «номенклатуры» и частота трансформации СКВн в достоверную СКВ при проспективном наблюдении обобщены в таблице 1 [15].

Как видно из таблицы 1, частота прогрессирования в достоверную СКВ в течение 1–3 лет варьирует в очень широких пределах (от 2,9 до 57,0%) [15]. При этом, согласно данным А. Bortoluzzi и соавт. [30], при увеличении срока наблюдения за пациентами с исходным диагнозом НЗСТ с 3 до 14 лет частота трансформации в СКВ увеличилась незначительно – с 2,9 до 3,9%. С другой стороны, при наблюдении в течение 8 и 13 лет «латентная» СКВ ($n=22$) и СКВн ($n=16$) прогрессировали в определенную СКВ чаще – в 31,8% и 57,0% случаев соответственно [18, 32]. В нашем исследовании у четверти больных СКВн спустя чуть больше года наблюдения был установлен диагноз СКВ.

Термин СКВн в настоящее время наиболее часто используется при описании таких больных и характеризует пациентов, которые не соответствуют существующим критериям определенной (достоверной) СКВ, но имеют неполное количество признаков, специфичных для данной болезни. Некоторые исследователи считают НЗСТ также синонимом СКВн [37]. Но, по нашему мнению, эти два термина следует разделять и относить в группу НЗСТ пациентов, имеющих иммунологические нарушения и клинические симптомы, включенные

в критерии других системных аутоиммунных ревматических заболеваний, например, феномен Рейно, сухой синдром, миозит, позитивность по ревматоидному фактору (РФ), антицентромерным антителам (АЦА), миоцитспецифическим антителам, антителам к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) и La/SSB (анти-La/SSB) антигенам, рибонуклеопротеиду (анти-РНП), и др. В целом пациенты с НЗСТ имеют более «легкие» клинические проявления, чем пациенты с СКВн [15]. Например, у 56% больных СКВн определялась средняя или высокая активность заболевания (SLEDAI ≥ 5 баллов), у половины – необратимые органические повреждения (SDI > 0) [38]. Напротив, в нашей группе значения SLEDAI-2K и SDI были низкими, их медианы составили соответственно 2 [1; 5] и 0 [0; 0]. Подавляющее большинство пациентов (75%) имели ремиссию или низкую активность (SLEDAI-2K = 0–4 балла), средняя активность заболевания (SLEDAI-2K = 5–10 баллов) выявлена у 20%, высокая (SLEDAI-2K > 10 баллов) – у 5% пациентов с СКВн, SDI > 0 обнаружен у 18% больных.

Продукция аутоантител и другие иммунологические нарушения могут предшествовать развитию клинически активного заболевания от нескольких месяцев до нескольких лет. Ретроспективные исследования показали, что у 63–88% больных за годы до установления диагноза СКВ определяются сывороточные аутоантитела, самыми «ранними» из них являются анти-Ro/SSA, затем появляются анти-дс-ДНК, антитела к кардиолипину (АКЛ) и анти-Sm [6, 7]. Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВн являются поражение суставов, гематологические нарушения и кожно-слизистые симптомы, которые встречаются с частотой до 53%, 52% и 46% соответственно. У значительного числа пациентов выявляются серьезные органические изменения, включая серозит, нефрит и неврологические нарушения, их частота может достигать соответственно 36%, 27% и 6% [8]. Схожие данные получены и в нашем исследовании. В таблице 2 представлены результаты основных клинических исследований, посвященных СКВн, включая частоту клинических и иммунологических проявлений, выявление предикторов прогрессирования в СКВ.

В большинстве исследований, посвященных СКВн, в диагностике применялись критерии ACR 1997 [10].

Таблица 2. Результаты основных клинических исследований, посвященных «неполной» системной красной волчанке [8]

Авторы, год	Критерии СКВ	Количество пациентов в исследовании, n (женщины, %)	Средний возраст пациентов, годы	Средняя длительность заболевания, годы	Частота клинических проявлений (%)	Иммунологические нарушения (%)	Длительность наблюдения, годы	Прогрессирование в СКВ, %	Предикторы прогрессирования в СКВ
Greer J.M. et al. [16]	2–3 (ACR 1982)	38 (87)	37	3,2	ДККВ (34) Фоточувствительность (24) Артрит (47) Гематологические нарушения (18) Серозит (16) Неврологические нарушения (3)	АНА (82) Анти-дс-ДНК (0)	1,6	5	–
Calvo-Alen J. et al. [39]	<4 (ACR 1982)	22 (87)	47	2,3	Кожно-слизистые проявления (45) Артрит (27) Лимфопения (23) Серозит (36) Нефрит (27)	АНА (95) Анти-дс-ДНК (22)	н/д	н/д	–
Vilá L.M. et al. [40]	1–3 (ACR 1997)	87 (94)	30	4,4	«Бабочка» (11) ДККВ (6) Фоточувствительность (25) Артрит (11) Лимфопения (23) Нефрит (1)	АНА (82) Анти-дс-ДНК (0) Анти-Ro/SSA (8)	2,2	9	«Бабочка» Язвы рта Анти-дс-ДНК ↓ C4
Swaak A.J. et al. [17]	1 клинический симптом + АНА	100 (99)	40	4,5	«Бабочка» (4) ДККВ (4) Артрит (15) Лейкопения (36) Перикардит (4) Нефрит (11)	АНА (100)	3	3	–
Stahl-Hallengren C.S. et al. [18]	4 (ACR 1982)	28 (93)	45	н/д	«Бабочка» (25) ДККВ (7) Артрит (32) Гематологические нарушения (14) Серозит (14) Нефрит (18)	АНА (100)	13	57	«Бабочка» АКЛ
Lastrup H. et al. [19]	<4 (ACR 1982)	26 (н/д)	н/д	н/д	«Бабочка» (19) Фоточувствительность (46) Артрит (31) Гематологические нарушения (31) Серозит (19) Нефрит (15) Неврологические нарушения (4)	АНА (100)	8	27	–
Olsen N.J. et al. [20]	2–3 (ACR 1997)	22 (86)	49	н/д	Фоточувствительность (27) Артрит (23) Гематологические нарушения (18) Серозит (9)	АНА (95) Анти-дс-ДНК (14) Анти-Ro/SSA (9) Анти-Sm (5)	3,8	14	Ранний возраст дебюта Высокая IgG активность Анти-Ro/SSA (IgM) Анти-La/SSB (IgM)
Al Daabil M. et al. [33]	1–3 (ACR 1997)	264 (94)	39	НД	«Бабочка» (14) ДККВ (1) Артрит (53) Нефрит (2)	АНА (88) Анти-дс-ДНК (17)	6,3	21	Язвы рта Нефрит Анти-дс-ДНК

Авторы, год	Критерии СКВ	Количество пациентов в исследовании, n (женщины, %)	Средний возраст пациентов, годы	Средняя длительность заболевания, годы	Частота клинических проявлений (%)	Иммунологические нарушения (%)	Длительность наблюдения, годы	Прогрессирование в СКВ, %	Предикторы прогрессирования в СКВ
Chen Z. et al. [38]	1–3 (ACR 1997)	77 (87)	34	3,6	«Бабочка» (9) Артрит (21) Гематологические нарушения (52) Серозит (21) Нефрит (17) Неврологические нарушения (6)	АНА (97) Анти-дс-ДНК (22)	н/д	н/д	–
Rua-Figueroa I. et al. [41]	3 (ACR 1997)	345 (85)	43	8,0	«Бабочка» (11) Фоточувствительность (20) Артрит (44) Гематологические нарушения (43) Серозит (9) Нефрит (4) Неврологические нарушения (1)	АНА (95) Иммунологические нарушения (55)	5,6	н/д	–
Olsen N.J. et al. [42]	1–3 (ACR 1997) <4 (SLICC 2012)	70 (94)	45	НД	«Бабочка» (20) Фоточувствительность (23) Язвы рта (13) Артрит (16) Серозит (9)	АНА (97)	н/д	н/д	–
Bortoluzzi A. et al. [30]	НЗСТ (АНА+ ≥1 ауто-иммунный симптом)	329 (97)	45	НД	«Бабочка» (29) Алоpecia (11) Язвы слизистых (10) Артрит (11) Лейкопения (13) Неврологические нарушения (4)	АНА (100) Анти-дс-ДНК (2) ↓C3, C4 (14) аФЛ (14)	5–10	5 (ACR 1997) 8 (SLICC 2012)	О/ПККВ Серозит аФЛ
Aberle T. et al. [43]	3 (ACR 1997) и <4 (SLICC 2012)	440 (88)	46	НД	О/ПККВ (43) ХККВ (9) Язвы слизистых (11) Артрит (44) Гематологические нарушения (25) Серозит (6) Нефрит (5) Неврологические нарушения (1)	АНА (97) Анти-дс-ДНК (11) АКЛ (42)	н/д	н/д	–
Md Yusof M.Y. et al. [35]	≥1 (SLICC 2012) + АНА	118 (88)	48	н/д	О/ПККВ (26) Язвы слизистых (11) Артрит (26) Лейко/лимфопения (16)	АНА (100) Анти-дс-ДНК (36) Анти-Ro/SSA (42)	1	12	1 клинический критерий SLICC 2012 в дебюте Наследственность по аутоиммунным РЗ
Собственные данные	<4 (ACR 1997) и <4 (SLICC 2012)	60 (97)	38	1,0	ККВ (23) Артрит (55) Гематологические нарушения (28) Серозит (8) Нефрит (10) Неврологические нарушения (5)	АНА (82) Анти-дс-ДНК (45) ↓C3, C4 (30) аФЛ (37)	1,2	25	–

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ACR 1982/1997 – классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology) в 1982 г./пересмотр в 1997 г.; ДККВ – дискоидная кожная красная волчанка; АНА – антинуклеарные антитела; анти-дс-ДНК – антитела к двуспиральной ДНК; н/д – нет данных; анти-Ro/SSA – антитела к ядерному антигену Ro/SSA; ↓C3, C4 – гипоккомплементемия по C3- и C4-компонентам; АКЛ – антитела к кардиолипину; анти-Sm – антитела к ядерному антигену Smith; IgG – иммуноглобулин G; IgM – иммуноглобулин M; анти-La/SSB – антитела к антигену La/SSB; SLICC 2012 – классификационные критерии, разработанные Международным объединением клиник по системной красной волчанке (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г.; НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани; аФЛ – антифосфолипидные антитела; О/ПККВ – острая/подострая кожная красная волчанка; ХККВ – хроническая кожная красная волчанка; РЗ – ревматические заболевания, ККВ – кожная красная волчанка

Z. Chen и соавт. [38], применив к 77 пациентам с диагнозом СКВн (<4 критериев ACR 1997) критерии SLICC 2012, диагностировали у 43 (56%) из них достоверную СКВ. У пациентов с НЗСТ ($n=329$), не соответствовавших в полной мере классификационным критериям СКВ ACR 1997, ретроспективное применение критериев SLICC 2012 позволило пересмотреть диагноз в пользу определенной СКВ в 44 (13%) случаях [30]. В то же время в исследовании N.J. Olsen и соавт. [42] ни один из 70 пациентов с СКВн (1–3 критерия ACR 1997) не соответствовал критериям определенной СКВ SLICC 2012. Авторы полагают, что применение критериев SLICC 2012 по сравнению с ACR 1997 не приводит к более точной и ранней диагностике СКВ в группе больных СКВн. Применение новых классификационных критериев Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology)/ACR 2019 г. [44], обладающих наибольшей чувствительностью в отношении ранней диагностики СКВ [45, 46], к 133 пациентам с НЗСТ, в отличие от критериев ACR 1997 и SLICC 2012, позволило пересмотреть диагноз в пользу СКВ у 17% пациентов [47]. В настоящем исследовании мы диагностировали СКВн только у пациентов, которые не соответствовали ни критериям ACR 1997, ни критериям SLICC 2012. На наш взгляд, одновременное использование комбинации критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — SLICC 2012 и EULAR/ACR 2019 — приводит к снижению диагностической ошибки на ранней стадии болезни.

Группы больных СКВн гетерогенны, и в них следует включать преимущественно тех пациентов, у которых высок риск развития СКВ в будущем. Согласно данным, суммированным в таблице 2, наличие кожно-слизистых проявлений, серозита, нефрита, гипокомplementемии, позитивности по анти-дс-ДНК, антифосфолипидным антителам (аФЛ), ассоциировано с трансформацией в СКВ. Для создания более однородной группы пациентов, в том

числе и с целью систематического анализа проводимых исследований, W.M. Lambers и соавт. [8] предлагают унифицировать не только номенклатуру, но и диагностику СКВн, основываясь на критериях, представленных в таблице 3. Диагноз СКВн устанавливается при выявлении позитивности по АНА, которая является обязательным критерием, и как минимум одного из клинических проявлений, специфичных для СКВ. Цитопении встречаются не только при СКВ, поэтому их наличие должно быть «усилено» характерными иммунологическими нарушениями и/или отягощенной семейной историей по аутоиммунным ревматическим заболеваниям у родственников первой линии.

Использование «полиомиксных» технологий (геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики) предполагает выделение спектра молекулярных «паттернов», потенциально отражающих ведущие патогенетические механизмы, которые условно подразделяются на «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый», не только при СКВ, но и при СКВн [48, 49]. Одним из биомаркеров «лимфоидного» механизма иммунопатогенеза является BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), — растворимый медиатор, принадлежащий к семейству цитокинов фактора некроза опухоли, который играет решающую роль в выживании анергических аутореактивных В-клеток, их дифференцировке в плазматические клетки. У пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BAFF в сыворотке и экспрессии информационной РНК BAFF в лейкоцитах, коррелирующее с концентрацией АНА, динамикой активности заболевания, развитием обострений и повреждением внутренних органов, поражением ЦНС, кожи, скелетно-мышечными проявлениями, лимфопенией и гипергаммаглобулинемией. Гиперэкспрессия BAFF особенно характерна для волчаночного нефрита III и IV классов [50–52]. При СКВн уровень BAFF выше, чем в общей популяции, но ниже, чем

Таблица 3. Критерии «неполной» системной красной волчанки [8]

Обязательный критерий:

Выявление АНА в титре $\geq 1:80$ при помощи метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp-2 или позитивные результаты эквивалентных методов

В сочетании с ≥ 1 из следующих клинических критериев:

- острая или подострая кожная красная волчанка;
- хроническая кожная красная волчанка;
- язвы слизистой рта или носа;
- алопеция;
- синовит;
- серозит;
- поражение нервной системы;
- нефрит.

Или при наличии ≥ 2 из следующих критериев:

- гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения/ лимфопения, тромбоцитопения);
- иммунологические нарушения (позитивные уровни анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ, гипокомplementемия, положительная реакция Кумбса);
- отягощенная по аутоиммунным ревматическим заболеваниям наследственность.

При одновременном отсутствии необходимого количества критериев ACR 1997, SLICC 2012 и/или EULAR/ACR 2019 для верификации определенного диагноза СКВ

Примечание: АНА — антиядерные антитела; анти-дс-ДНК — антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm — антитела к ядерному антигену Smith; аФЛ — антифосфолипидные антитела; ACR 1982/1997 — классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology) в 1982 г./пересмотр в 1997 г.; SLICC 2012 — классификационные критерии, разработанные Международным объединением клиник по системной красной волчанке (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г.; EULAR/ACR 2019 — классификационные критерии, разработанные Европейским альянсом ревматологических ассоциаций/Американской коллегией ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology/ American College of Rheumatology) в 2019 г.; СКВ — системная красная волчанка

у пациентов с СКВ [43]. Возможно, в группе пациентов с СКВн, экспрессирующих более высокие уровни BAFF, целесообразно применение превентивной терапии «таргетными» моноклональными антителами (например, белимумабом) для предотвращения развития полномасштабной СКВ. Накапливаются данные о прогностическом значении различных медиаторов (мультиплексный анализ), отражающих активацию врожденного и приобретенного иммунитета. Уже за несколько лет до развития СКВ в сыворотках пациентов отмечается увеличение концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и снижение уровня ИЛ-10, трансформирующего фактора роста (ТФР) β , подавляющего активацию В-клеток. Так, АНА-позитивные здоровые женщины афроамериканской расы имеют более высокий уровень ИЛ-6 и маркеров активации Т-клеток по сравнению с АНА-позитивными здоровыми женщинами европейской расы. В последней группе выявлено снижение числа CD11c⁺ В-клеток, ассоциирующихся с развитием аутоиммунитета. Вероятно, подобные изменения лежат в основе более тяжелого течения СКВ у афроамериканцев [53]. Среди здоровых близких родственников больных СКВ ($n=409$), наблюдавшихся в течение 6,4 лет, в 45 (11%) случаях была диагностирована СКВ. Развитие СКВ ассоциировалось, с одной стороны, с уровнем аутоантител в начале наблюдения, повышенной концентрацией BAFF, фактора стволовых клеток (SCF, stem cell factor) и интерферон (ИФН)-ассоциированных хемокинов, с другой — со сниженным уровнем регуляторных цитокинов (ИЛ-10, ТФР- β). SCF и ТФР- β оценены исследователями как значимые и независимые предикторы прогрессирования в СКВ [54]. Особое внимание привлекает изучение биомаркеров, характеризующих гиперпродукцию ИФН типа I, которые получили название «генный автограф ИФН типа I» (IFNGS, type I IFN gene signature). Имеются данные об обнаружении гиперэкспрессии IFNGS у половины пациентов с СКВн и у 2/3 пациентов с достоверной СКВ, корреляции с титрами АНА, гипокомплементемией по С3, числом «критериальных» клинических проявлений СКВ [4, 55]. У 55 военнослужащих были проанализированы образцы сывороток до, на момент и после постановки диагноза СКВ. Повышенная активность ИФН- α (относится к ИФН типа I) была выявлена в 20% случаев за ≥ 4 года, в 44% — за ≤ 2 года до установленного диагноза СКВ (период СКВн) и у 75% пациентов с уже диагностированной СКВ. Кроме того, активность ИФН- α повышалась одновременно с позитивностью по аутоантителам, достигая плато к моменту классификации заболевания. Авторы также обнаружили, что активность ИФН типа II предшествует секреции аутоантител и ИФН- α [56]. У 19 из 118 (16%) АНА-позитивных пациентов, имеющих ≤ 1 клинического симптома СКВ длительностью менее 12 мес. и не получающих терапию ($n=118$), за период проспективного наблюдения в течение года была диагностирована СКВ ($n=15$) или болезнь Шёгрена ($n=4$). По результатам данного исследования, гиперэкспрессия IFNGS в крови и коже, а также отягощенная наследственность по аутоиммунным ревматическим заболеваниям были выделены как независимые прогностические факторы развития СКВ/болезни Шегрена [35]. Активация системы комплемента с образованием циркулирующих иммунных комплексов играет важную роль в иммунопатогенезе СКВ. В ретроспективном исследовании пациентов с СКВн (имеющих 1–3 критерия ACR 1997) снижение уровня С3-компонента комплемента чаще выявлялось у больных с «прогрессирующей СКВн» (25%),

чем при «не прогрессирующей СКВн» (3%) [40]. R. Ramsey-Goldman и соавт. [36] обнаружили, что продукты активации компонентов комплемента, связанные с клетками крови, в сочетании с повышенным уровнем анти-дс-ДНК и другими аутоантителами обладают большей «предсказательной» ценностью при определении риска развития СКВ, чем традиционная гипокомплементемия по С3 и С4. Представленные исследования, способствующие лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, могут послужить теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии не только СКВ, но и СКВн, направленных на «таргетное» блокирование биологических мишеней, участвующих в развитии воспаления и аутоиммунных нарушений, включая цитокины и ИФН типов I и II, патологическую активацию В-лимфоцитов и плазматических клеток, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути, факторы транскрипции и др.

Принимая во внимание сохранение диагноза СКВн на протяжении длительного времени у подавляющего числа пациентов, в клинической практике возникают вопросы, касающиеся терапии, наблюдения, вакцинации, планирования и ведения беременности, контроля сопутствующих заболеваний. В настоящее время отсутствуют рекомендации по мониторингу и терапии пациентов с СКВн. В таблице 4 представлены данные по применению лекарственных препаратов при СКВн [57].

Таблица 4. Лекарственные препараты, применяемые при «неполной» системной красной волчанке, %

Лекарственные препараты	Госпиталь Биргам [33] ($n=161$)	Испанский регистр (RELESSER) [41] ($n=345$)	Собственные данные ($n=60$)
Гидроксихлорохин	65	н/д	57
Другие антималярийные препараты	1	69	0
Глюкокортикоиды	35	н/д	42
Азатиоприн	2	13	2
Микофенолата мофетил	2	4	0
Циклофосфамид	1	6	2
Метотрексат	9	14	2
Лефлуномид	н/д	2,5	0
Сульфасалазин	6	0	3
Ритуксимаб	1	1,6	2
Другие ГИБП	3	н/д	2
ВВИГ	н/д	3	7
Плазмаферез	н/д	0,3	0
НПВП	н/д	н/д	28
Ацетилсалициловая кислота	н/д	33	17
Антикоагулянты	н/д	12	10
Статины	н/д	19	н/д
Ингибиторы АПФ	н/д	15	5
Антиостеопоротическая терапия	н/д	18	27 (витамин D)

Примечание: НД — нет данных; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

В настоящее время проводится рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РПКИ) SMILE (Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus) по изучению эффективности ГХ в замедлении прогрессирования СКВн в СКВ (ClinTrial.gov NCT03030118) [58]. В открытом исследовании, проведенном ранее, применение ГХ отсрочило развитие СКВ от момента появления первого клинического симптома с 0,29 до 1,08 года ($p=0,018$); схожие результаты получены и на фоне терапии ГК ($p=0,011$), но не при использовании НПВП [59]. Кроме того, у пациентов с СКВн, получающих ГХ, выявлено снижение количества специфических аутоантител [59], антител к C1q-компоненту комплемента, концентрации ИЛ-9 [42], BAFF, экспрессии IFNGS [42, 60]. Помимо указанных свойств, назначение ГХ привлекательно из-за низкого риска токсичности, связанного с его длительным применением. Согласно данным, суммированным в таблице 4, ревматологи в клинической практике пациентам с СКВн предпочитают назначать ГХ, ГК в невысоких дозах, НПВП и витамин D, в ряде случаев — ВВИГ, а также антитромботическую терапию при выявлении аФЛ. Серьезные изменения внутренних органов при СКВн встречаются нечасто, но их наличие и/или повышенный риск развития объясняют необходимость активного лечения иммуносупрессантами и ГИБП.

Совершенно определено и обоснованно с практической точки зрения всем пациентам с СКВн и бессимптомным носителям АНФ, не имеющим других признаков СКВ, показано исключение провоцирующих факторов — курения, воздействия ультрафиолетового облучения, отказ от приема СКВ-провоцирующих лекарственных препаратов. Потенциальная иммуномодулирующая роль витамина D в снижении риска прогрессирования в СКВ является привлекательной, но в настоящее время убедительных ее доказательств не получено [61]. Тем не менее, мы рекомендуем всем пациентам с СКВн, включая бессимптомных (т. е. имеющих только иммунологические нарушения (анти-дс-ДНК, анти-Sm, анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, антиC1q, гипокомплементию-«преклинический» вариант СКВн), постоянно принимать витамин D и ГХ в дозе 200–400 мг/сут. При наличии позитивности по аФЛ, особенно высокого тромботического риска (позитивность по трем классам аФЛ, наличие волчаночного антикоагулянта, высокий уровень АКЛ) рекомендовано присоединение антитромботических препаратов

с обязательной оценкой риска кровотечений. Кроме низких доз аспирина больные с аФЛ могут получать терапию низкомолекулярными гепаринами в периоды, сопряженные с высоким риском тромботических осложнений (беременность, послеоперационный период или длительная иммобилизация), несмотря на формальное отсутствие убедительных доказательств [62, 63].

В заключение предлагаем применять в клинической практике следующие рекомендации:

1. Устанавливать диагноз СКВн в первую очередь пациентам, имеющим высокий риск трансформации в СКВ, используя предложенные классификационные критерии СКВн.
2. При каждом визите пациента с СКВн использовать для оценки статуса одновременно комбинацию критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — SLICC 2012 и EULAR/ACR 2019, что сводит к минимуму возможность пропустить дебют СКВ.
3. Пациенты, имеющие только специфические иммунологические нарушения (преклинический вариант течения СКВн), требуют ежегодного наблюдения, при появлении клинических симптомов — каждые 3–6 месяцев.
4. Всем пациентам рекомендовано исключение факторов, провоцирующих СКВ.
5. Целесообразно раннее назначение витамина D и ГХ при отсутствии противопоказаний.
6. Не стоит исключать возможность применения пациентам с диагнозом СКВн иммуносупрессантов при резистентных клинических проявлениях.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
2. Costenbader KH, Schur PH. We need better classification and terminology for “people at high risk of or in the process of developing lupus”. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):593–596. doi: 10.1002/acr.22484
3. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus; A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43–48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
4. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119–128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119–128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
5. Лила ВА, Мазуров ВИ, Лила АМ. «Неполная» системная красная волчанка в реальной клинической практике: трудности диагностики. *Терапия*. 2022;2(54):86–95. [Lila VA, Mazurov VI, Lila AM. «Incomplete» systemic lupus erythematosus in real clinical practice: Difficulties of diagnosis. *Therapy*. 2022;2(54):86–95 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2022.2.86-95
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526–1533. doi: 10.1056/NEJMoa021933
7. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R30. doi: 10.1186/ar3258

8. Lambers WM, Westra J, Jonkman MF, Bootsma H, de Leeuw K. Incomplete systemic lupus erythematosus: What remains after application of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):607-614. doi: 10.1002/acr.23894
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-1277. doi: 10.1002/art.1780251101
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
12. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
13. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-376.
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
15. Sciascia S, Roccatello D, Radin M, Parodis I, Yazdany J, Pons-Estel G, et al. Differentiating between UCTD and early-stage SLE: From definitions to clinical approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(1):9-21. doi: 10.1038/s41584-021-00710-2
16. Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1989;149(11):2473-2476.
17. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al.; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):89-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89
18. Stahl-Hallengren CS, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus*. 2004;13(2):85-88. doi: 10.1191/0961203304lu477oa
19. Lauststrup H, Voss A, Green A, Junker P. SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus*. 2010;19(3):239-246. doi:10.1177/0961203309351033
20. Olsen NJ, Li QZ, Quan J, Wang L, Mutwally A, Karp DR. Autoantibody profiling to follow evolution of lupus syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R174. doi: 10.1186/ar3927
21. Calvo-Alén J, Alarcón GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol*. 1996;23(3):469-475.
22. Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: The clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus*. 1998;7(2):95-100. doi: 10.1191/096120398678919787
23. Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*. 1998;17(3):195-201. doi: 10.1007/BF01451046
24. Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A, et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(5):585-591.
25. Williams HJ, Alarcón GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol*. 1999;26(4):816-825.
26. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: Clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4):403-409.
27. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):313-320.
28. Guerrero LF, Rueda JC, Arciniegas R, Rueda JM. Undifferentiated connective tissue disease in a rheumatology center in Cali, Colombia: Clinical features of 94 patients followed for a year. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1085-1088. doi: 10.1007/s00296-011-2234-y
29. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: Predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):739-745.
30. Bortoluzzi A, Furini F, Campanaro F, Govoni M. Application of SLICC classification criteria in undifferentiated connective tissue disease and evolution in systemic lupus erythematosus: Analysis of a large monocentric cohort with a long-term follow-up. *Lupus*. 2017;26(6):616-622. doi: 10.1177/0961203316671814
31. Zucchi D, Tani C, Monacci F, Elefante E, Carli L, Parma A, et al. Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: Outcome and risk of flare in 100 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1335-1339. doi: 10.1093/rheumatology/kez440
32. Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. "Latent lupus". *J Rheumatol*. 1989;16(4):475-478.
33. Al Daabil M, Massarotti EM, Fine A, Tsao H, Ho P, Schur PH, et al. Development of SLE among "potential SLE" patients seen in consultation: Long-term follow-up. *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1508-1513. doi: 10.1111/ijcp.12466
34. Tiao J, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):862-869. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.029
35. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, Hensor EMA, Dutton K, Ul-Hassan S, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1432-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
36. Ramsey-Goldman R, Alexander RV, Massarotti EM, Wallace DJ, Narain S, Arriens C, et al. Complement activation in patients with probable systemic lupus erythematosus and ability to predict progression to American College of Rheumatology-Classified Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):78-88. doi: 10.1002/art.41093
37. Sternhagen E, Bettendorf B, Lenert A, Lenert PS. The role of clinical features and serum biomarkers in identifying patients with incomplete lupus erythematosus at higher risk of transitioning to systemic lupus erythematosus: Current perspectives. *J Inflamm Res*. 2022;15:1133-1145. doi: 10.2147/JIR.S275043
38. Chen Z, Li MT, Xu D, Leng XM, Wang Q, Tian XP, et al. Organ damage in patients with incomplete lupus syndromes: From a Chinese academic center. *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1383-1389. doi: 10.1007/s10067-015-2884-3
39. Calvo-Alén J, Bastian HM, Straaton KV, Burgard SL, Mikhail IS, Alarcón GS. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1475-1484. doi: 10.1002/art.1780381014
40. Vilá LM, Mayor AM, Valentin AH, Garcia-Soberal M, Vila S. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:110-115. doi: 10.1191/096120300678828073

41. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al.; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology). Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267
42. Olsen NJ, McAloose C, Carter J, Han BK, Raman I, Li QZ, et al. Clinical and immunologic profiles in incomplete lupus erythematosus and improvement with hydroxychloroquine treatment. *Auto-immune Dis.* 2016;2016:8791629. doi: 10.1155/2016/8791629
43. Aberle T, Bourn RL, Munroe ME, Chen H, Roberts VC, Guthridge JM, et al. Clinical and serologic features in patients with incomplete lupus classification versus systemic lupus erythematosus patients and controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1780-1788. doi: 10.1002/acr.23201
44. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
45. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):4-11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379
46. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: Новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
47. Radin M, Schreiber K, Cecchi I, Bortoluzzi A, Crisafulli F, de Freitas CM, et al. Impact of the 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Classification Criteria for systemic lupus erythematosus in a multicenter cohort study of 133 women with undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(12):1804-1808. doi: 10.1002/acr.24391
48. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: История и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
49. Barturen G, Babaei S, Català-Moll F, Martínez-Bueno M, Makowska Z, Martorell-Marugán J, et al. Integrative analysis reveals a molecular stratification of systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):1073-1085. doi: 10.1002/art.41610
50. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Ли́ла АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
51. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, Mackay F, Morand EF. Association of serum B cell activating factor from the tumor necrosis factor family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) with central nervous system and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(9):873-884. doi: 10.1177/0961203313496302
52. Suso JP, Posso-Orsorio I, Jiménez CA, Naranjo-Escobar J, Ospina FE, Sánchez A, et al. Profile of BAFF and its receptors' expression in lupus nephritis is associated with pathological classes. *Lupus*. 2018;27(5):708-715. doi: 10.1177/0961203317739132
53. Slight-Webb S, Smith M, Bylinska A, Macwana S, Guthridge C, Lu R, et al. Autoantibody-positive healthy individuals with lower lupus risk display a unique immune endotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1419-1433. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.047
54. Munroe ME, Young KA, Kamen DL, Guthridge JM, Niewold TB, Costenbader KH, et al. Discerning risk of disease transition in relatives of systemic lupus erythematosus patients utilizing soluble mediators and clinical features. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):630-642. doi: 10.1002/art.40004
55. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2010;159(3):281-291. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
56. Munroe ME, Lu R, Zhao YD, Fife DA, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):2014-2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208140
57. Bourn R, James JA. Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:433-439. doi: 10.1097/BOR.0000000000000199
58. Olsen NJ, James JA, Arriens C, Ishimori ML, Wallace DJ, Kamen DL, et al. Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus (SMILE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):694. doi: 10.1186/s13063-018-3076-7
59. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR, Walker C, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):401-409. doi: 10.1177/0961203307078579
60. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2021;48(6):847-851. doi: 10.3899/jrheum.200726
61. Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun.* 2016;74:73-84. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.010
62. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Auto-immun Rev.* 2015;14(3):192-200. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.019
63. Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):292-297. [Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292-297 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-292-297

Панафи́дина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

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

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

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

Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий

А.А. Коломейчук

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: Коломейчук Алёна Алексеевна,
alenakolomei@gmail.com
Contacts:
Alena Kolomeychuk,
alenakolomei@gmail.com

Поступила 29.08.2023
Принята 18.09.2023



Коломейчук Алёна Алексеевна – аспирант
2-го года ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель: д.м.н., профессор
Ананьева Лидия Петровна

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа хронических аутоиммунных заболеваний, характеризующихся наличием проксимальной мышечной слабости и большим спектром внемышечных проявлений. Представителями ИВМ являются дерматомиозит; полимиозит; антисинтетазный синдром; иммунозависимая некротизирующая миопатия; спорадический миозит с включениями; миозит, ассоциированный с другими ревматическими заболеваниями; миозит, ассоциированный с паранеопластическим процессом. Учитывая низкую частоту, гетерогенность клинических проявлений, трудности в определении и трактовке миозит-специфических и миозит-ассоциированных аутоантител, продолжается поиск объективных методов визуализации поражения мышц как для верификации диагноза и определения фенотипа данного заболевания, так и для динамического наблюдения. Одним из наиболее перспективных методов является магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. В обзоре освещены возможности МРТ для оценки мышечных повреждений, в частности, наиболее характерные МРТ-признаки ИВМ и их особенности при разных фенотипах заболевания; представлены клинические примеры.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, идиопатические воспалительные миопатии, дифференциальная диагностика, мышечный паттерн, дерматомиозит, иммунозависимая некротизирующая миопатия, спорадический миозит с включениями

Для цитирования: Коломейчук АА. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):689–699.

CAPABILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

Alena A. Kolomeychuk

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of chronic autoimmune conditions characterized by proximal muscle weakness and potentially accompanied by a range of extramuscular clinical manifestations. There are subtypes of IIM including dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), sporadic inclusion body myositis (sIBM), overlap myositis (OM) with subgroup of anti-synthetase syndrome (ASS) and cancer-associated myositis. Taking into account rarity of the disease, heterogeneity of clinical presentation, difficulties in detection methods and interpretation of myositis associated autoantibodies (MAAs) and myositis specific autoantibodies (MSAs), search for objective imaging methods of muscle damage continues. This is important to definitive diagnosis, predicting subtypes of IIM and case follow-up. One of the most promising methods is magnetic resonance imaging (MRI). The aim of the review was to examine the role of MRI in assessment muscle damage, in particular, most typical MRI-findings and there features in different types of IIM with further clinical cases.

Key words: magnetic resonance imaging, idiopathic inflammatory myopathies, differential diagnosis, pattern of muscle involvement, dermatomyositis, immune-mediated necrotizing myopathy, sporadic inclusion body myositis

For citation: Kolomeychuk AA. Capabilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):689–699 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-689-699

Введение

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой гетерогенную группу редких аутоиммунных заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением в мышцах и проявляющихся в первую очередь проксимальной мышечной слабостью [1, 2]. ИВМ отличаются большим спектром клинических проявлений и вариантов течения. У части пациентов могут преобладать внемышечные признаки, такие как кожная сыпь, артрит, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), поражение сердца, при этом мышечная слабость может быть мало выраженной или отсутствовать [2, 3], что затрудняет своевременную диагностику заболевания в целом. Полагают, что в основе фенотипического разнообразия ИВМ лежат различные патофизиологические механизмы повреждения мышц, маркерами которых могут служить миозит-специфические (МСА) и миозит-ассоциированные (МАС) аутоантитела [4, 5]. МСА информативны в определении вариантов ИВМ, а также в оценке прогноза.

Классификация ИВМ остается предметом постоянных дискуссий и не сформирована окончательно в связи с быстро накапливающейся научной информацией [6]. В современных исследованиях выделяют дерматомиозит (ДМ) (включая амиопатический, гипомиопатический варианты и ювенильный ДМ), полимиозит (ПМ) и спорадический миозит с включениями (СМВ) [2]. Кроме того, выделяют варианты, четко ассоциирующиеся с определенными МСА и МАС – антисинтеазный синдром, иммуннозависимая некротизирующая миопатия (ИМНМ), миопатия, ассоциированная с другими ревматическими заболеваниями (overlap-синдром), и миозит, ассоциированный с паранеопластическим процессом [7]. Тяжесть органных поражений, ответ на терапию и прогноз существенно варьируют между подгруппами ИВМ.

Диагноз ИВМ основывается на особенностях клинико-лабораторных проявлений, а также данных игольчатой электронейромиографии (иЭНМГ) и биопсии мышц. Он может быть верифицирован с учетом классификационных критериев ИВМ, предложенных A. Bohan и J.B. Peter в 1975 г. [8, 9]. В отличие от предыдущих, новые критерии Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2017 г. предназначены и для взрослых, и для детей и могут применяться как при наличии, так и при отсутствии результатов биопсии мышц [10]. При сравнении этих критериев была показана их сопоставимость как по специфичности, так и по чувствительности [11]. Недостатком существующих критериев является то, что они не определяют вариант внутри группы ИВМ [12]. Поэтому для пациентов, у которых установлен диагноз ИВМ согласно классификационным критериям EULAR/ACR (вероятность ИВМ $\geq 55\%$), может быть дополнительно применено «классификационное дерево» (алгоритм) для уточнения нозологического варианта (рис. 1) [13].

ИВМ приходится дифференцировать с широким кругом заболеваний, сопровождающихся мышечной слабостью, повышением уровня «мышечных» ферментов, в первую очередь, креатинфосфокиназы (КФК), первично-мышечным процессом по данным иЭНМГ. В круг дифференциального диагноза с ИВМ входят нервно-мышечные дистрофии, генетические и метаболические миопатии, саркоидоз, онкологические заболевания, травмы, инфекции и т. д.

Несмотря на активное изучение патогенеза заболевания, обнаружение новых аутоантител и применение комплекса «стандартных» клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования, далеко не всегда представляется возможным с определенной точностью

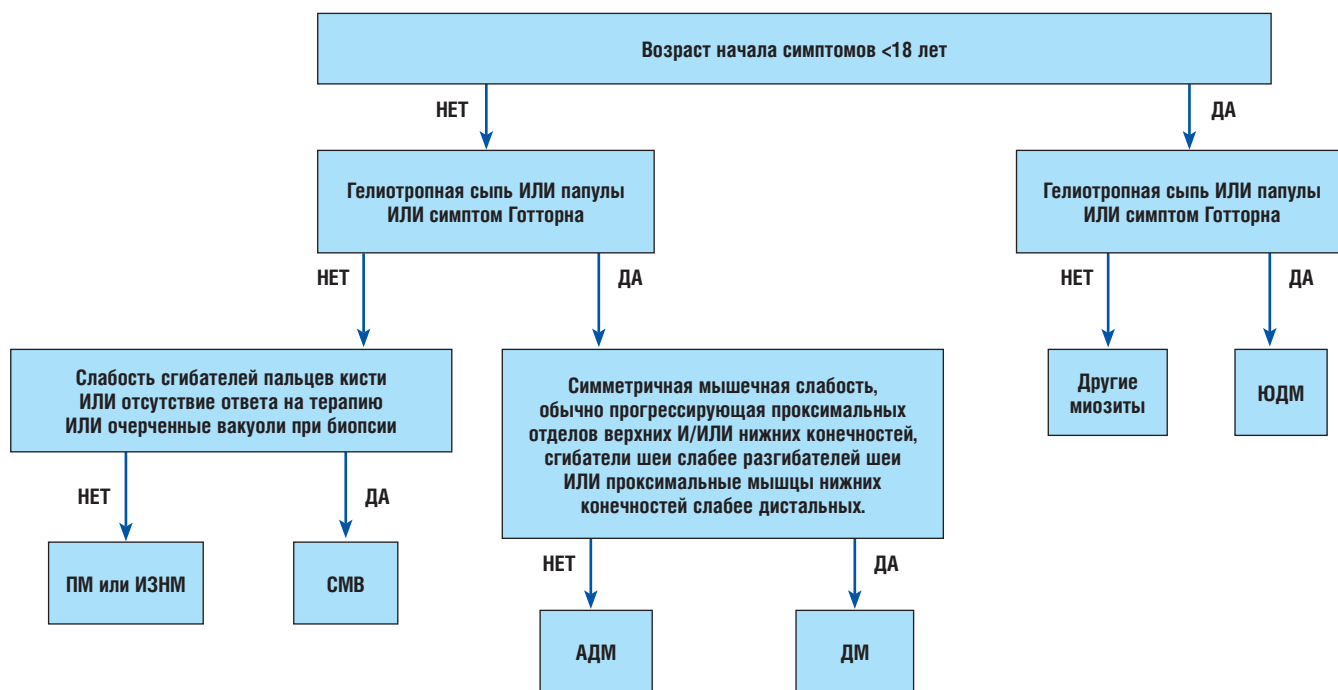


Рис. 1. Классификационное дерево идиопатических воспалительных миопатий (в модификации по I.E. Lundberg и соавт., 2017) [13]:

ПМ – полимиозит; ИЗНМ – иммуннозависимая некротизирующая миопатия; СМВ – спорадический миозит с включениями; АДМ – амиопатический дерматомиозит; ДМ – дерматомиозит; ЮДМ – ювенильный дерматомиозит

установить диагноз ИВМ. Кроме того, из всех известных МСА и МАА только антитела к Jo1 были включены в критерии EULAR/ACR 2017. Тем не менее, в исследовании M. Casal-Dominguez и соавт. [14] эти критерии успешно классифицировали 91% пациентов, позитивных по МСА, но некоторые подгруппы, в частности, с позитивностью по антителам к HMGCR, SRP и PL-7, часто верифицировались неверно. Существенно и то, что возможность применения достаточно полной панели МСА и МАА в повседневной практике ограничена, и такое исследование доступно по большей части в научных работах. Эти моменты обуславливают интерес к информативным инструментальным методам визуализации мышц: магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвуковому исследованию (УЗИ), позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) и др. Сравнение этих методов представлено в ряде публикаций [15–17]. Настоящий обзор посвящен возможностям использования МРТ для выявления поражения мышц при ИВМ.

Магнитно-резонансная томография — метод лучевой диагностики, основанный на использовании магнитного поля и радиочастотных импульсов для получения послойных и объемных изображений органов и тканей, восстановленных математическими методами. В основе МРТ лежит способность ядер атомов, находясь в магнитном поле, под действием внешнего электромагнитного поля (радиочастотного импульса) поглощать энергию, а затем выделять ее. Эту энергию, или магнитно-резонансный (МР) сигнал, можно определить с помощью принимающих катушек (функционирующих как антенны) в магните и использовать для получения МР-изображения. При проведении МРТ основным фактором в формировании изображения является скорость восстановления ядер после воздействия радиочастотного импульса (скорость релаксации). Между нормальными и патологически измененными тканями существуют различия, связанные с различной плотностью протонов, поэтому чаще всего для получения МР-изображений используют «сигнал», исходящий от протонов, содержащихся в теле человека. В зависимости от насыщенности тканей организма водородом с учетом его магнитных свойств во взаимодействии с другими окружающими атомами и молекулами меняется интенсивность сигнала от ткани. За данное открытие физики Эдуард Миллс Пёрселл и Феликс Блох были удостоены Нобелевской премии в 1952 г. Контрастность мягких тканей на МРТ-изображениях определяется разной скоростью, с которой протоны в различных тканях переориентируются в поле магнита, и зависит от времени спада сигнала от протонов. Таким образом, основными МР-характеристиками изучаемых тканей служат три параметра: 1) плотность протонов; 2) время, в течение которого протоны переориентируются в поле магнита — оно называется **T1-релаксацией** (продольная или спин-решеточная релаксация); 3) время спада сигнала, или дефазирования, которое называется **T2-релаксацией** (поперечная или спин-спиновая релаксация). **Визуальное отображение ткани в состоянии T1-релаксации называют T1-протон-взвешенным изображением (ВИ) или импульсной последовательностью, а изображение в состоянии дефазирования называют T2-ВИ — импульсной последовательностью.** T1- и T2-релаксация — это два независимых процесса, которые по-разному отражают насыщенность тканей водой. Патологически измененная ткань содержит больше жидкости (отек, экссудат и др.)

и на снимках в режиме T1 отображается темным цветом, в T2 — светлым. Существенно, что на основании только T1- и T2-импульсных последовательностей иногда трудно отличить отек (воду) от жировой ткани. С помощью удаления сигнала от жировых тканей при использовании метода «инверсия — восстановление короткими тау-волнами» — STIR (short T1 inversion recovery) — можно четко различить отек и жировую перестройку мышечной ткани. Для оценки воспалительных изменений в мышечной ткани импульсная последовательность STIR представляет особую ценность и может быть использована вместо T2-импульсной последовательности.

МР-изображения (срезы) можно получить в разных плоскостях (сагиттальной, аксиальной, фронтальной и косых). При обследовании пациентов с подозрением на миозит рекомендуется выполнение T1-, T2-импульсной последовательности в аксиальной плоскости и дополнение их изображениями в коронарной плоскости [18].

Важно отметить, что виды изображений зависят от физико-технических условий проведения МРТ, а интенсивность и контрастность полученных изображений определяется не только свойствами мягких тканей, но и параметрами исследования, которые задаются оператором, что повышает информативность и ценность МРТ в каждом конкретном случае. В настоящее время используются многие разновидности МРТ, существенно расширяющие возможности метода, например, МРТ с контрастом, трехмерная реконструкция и др.

Показано, что МРТ мышц позволяет провести детальную оценку мышечных волокон и окружающих анатомических структур, включая подкожную жировую клетчатку, фасции, сосудистые пучки, кости, которая дает комплексное представление об имеющейся патологии. Основными источниками МР-сигнала являются жир и вода. Аномалии, вызывающие изменения их содержания в тканях, отображаются в вышеописанных последовательностях, которые являются чувствительными, но неспецифичными признаками [19]. При изучении МРТ-изображений полученные снимки сравниваются с образцами нормы.

Нормальные мышцы на МРТ-изображениях выглядят относительно симметричными и имеют среднюю интенсивность сигнала [19]. На T1-ВИ по сравнению с жиром и костным мозгом отмечается гипосигнал, по сравнению с костной тканью — гиперсигнал. На T2-взвешенных последовательностях вода и жир гораздо более гиперинтенсивны, чем мышцы. Типичная поперечнополосатая структура мышц легко различима в коронарной плоскости, тогда как аксиальная лучше подходит для визуализации отдельных групп мышц. Мышечный отек, атрофия и жировое замещение в нормальных мышцах не наблюдаются [20].

Семиотика МРТ мышц

Изменения интенсивности сигнала в сравнении с нормальными тканями указывают на определенные отклонения и называются МР-признаками патологии. К основным МРТ-симптомам ИВМ относят: отек, жировую перестройку и атрофию, которые отражают основные патологические процессы — воспаление и связанное с ним повреждение мышц, постепенно приводящее к замещению мышечного объема жировой тканью (жировая перестройка) и развитию атрофии мышц. Эти симптомы и их соотношения могут свидетельствовать о наличии

активного процесса и (условно) определять его стадийность: преобладание отека ассоциируется с ранней стадией и активностью миозита, жировая перестройка свидетельствует о снижении активности и переходе в хроническое течение, атрофия отражает более поздние стадии болезни.

1. **Отек** по данным МРТ отражает накопление внутри-и/или внеклеточной воды, воспалительную инфильтрацию и/или увеличение перфузии. Характеризуется гиперсигналом как в режиме T2 [19, 20], так и на коротких импульсных последовательностях тау-инверсии белка (STIR). В режиме T2 жир дает такой же гиперсигнал, как и отек, а STIR способен подавлять сигнал жира, оставляя «видимой» только воду. Помимо этого, сканирование STIR занимает меньше времени и дает более однородное изображение, что делает данный режим предпочтительным для оценки мышц [21, 29]. При этом может быть различное распределение отека: фокальное, периферическое или диффузное, симметричное и асимметричное. При оценке мышц может применяться МРТ с контрастом (гадолиний). Несмотря на то, что ценность этого варианта МРТ при визуализации мышц ограничена [22], он все же может быть полезным для выявления областей некроза или формирования абсцесса [18].

2. **Жировая перестройка.** При ИВМ разрушение мышечных волокон вследствие воспалительных реакций приводит к замещению поврежденных участков жировой тканью. На T1-взвешенных изображениях можно увидеть **жировую перестройку**, которая представляет собой диффузное отложение жира в поврежденных мышцах. Жировая перестройка часто сочетается с мышечной атрофией. При этом фасции, окружающие поврежденные мышцы, остаются сохранными. Степень жирового замещения оценивается в каждой отдельной мышце бедра и голени по шкале дегенерации мышечной ткани, предложенной E. Mersuri в 2002 г. [23, 24]. Данный метод активно применяется преимущественно в диагностике нервно-мышечных заболеваний [25].

3. **Атрофия.** МРТ позволяет визуализировать индивидуальную мышечную массу, выявляя атрофию. Данный признак лучше верифицировать у одного и того же пациента при повторном проведении МРТ, а не в сравнении с другими пациентами, у которых не выявлено мышечной патологии. Мышечный объем может уменьшаться в результате жирового замещения или без отложения жира. Общая мышечная масса в одной конкретной области может оставаться неизменной за счет компенсаторной гипертрофии. Полезные характеристики при анализе МРТ мышц – симметричность или асимметричность поражения и локальная мышечная диспропорциональность. Поэтому важно также сравнивать «зоны интереса» с контралатеральными или нормальными окружающими мышцами. Когда мышца оценивается как гипертрофированная, целесообразно выполнить T1-ВИ на наличие повышенной интенсивности сигнала, который указывает на жировую дегенерацию. Это свидетельствует о псевдогипертрофии. Референтных нормативных значений объема для конкретных мышц в зависимости от возраста и пола нет. Атрофия трудно поддается правильной интерпретации, поскольку необходимо учитывать множество факторов: возраст, пол, уровень физической подготовки, прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, анаболические стероиды), сопутствующие заболевания, наличие саркопении и т. д.

Большое значение для получения полноценной информации о состоянии мышц при МРТ имеют выбор импульсной последовательности с учетом ее возможностей

в выявлении патологических феноменов и правильная интерпретация изображений, которая невозможна без учета клинических и параклинических данных. Так, комбинируя чувствительные к жидкости режимы с подбором импульсных последовательностей, можно оценить степень активности заболевания и хронизацию процесса [18]. В частности, T1-ВИ очень чувствительно к выявлению жировой дегенерации, так как в здоровой мышечной ткани время релаксации T1 достаточно длительное, а у жировой ткани значение этого показателя существенно короче. Но, как известно, отложение жира в мышцах возникает после периода острого воспаления, в период хронизации, поэтому T1-ВИ мало информативны на ранней стадии ИВМ. Напротив, T2-ВИ высокочувствительны к повышению содержания воды, и жира в мышце. Так как воспаление и усиленный ток крови связаны с повышением содержания воды в пораженных мышцах, этот режим более информативен на ранних стадиях заболевания.

A.P. Caetano и соавт. [22] акцентировали внимание на следующих параметрах анализа МРТ-изображений при миопатиях:

- симметричное/асимметричное распределение;
- преобладание дистрофических изменений/отека;
- вовлечение пораженных мышц/сохранные мышцы;
- распределение жира в пораженной мышце (периферическое, центральное, локальное, другое). Также стоит отметить, что помимо мышечного поражения, при МРТ оцениваются и параллельно текущие процессы, например, панникулит асептические некрозы, синовиты, кальциноз (косвенно) [26].

Золотым стандартом диагностики ИВМ остается биопсия мышц, которая внесла большой вклад в изучение патогенеза воспалительных миопатий. Патоморфологические особенности помогают выявить диагностические черты ИВМ, классифицировать их варианты и сузить круг дифференциальной диагностики. Метод морфологической оценки мышечного биоптата обладает высокой специфичностью, особенно при правильном выполнении и квалифицированной оценке, но низкую чувствительность. Существует довольно много ограничений применения этого метода. Биопсия мышц, будучи инвазивным и травматичным методом, может давать ложноотрицательные результаты в 10–20% случаев (например, вследствие преобладания жировой перестройки в образцах тканей) [27]. В отличие от биопсии других тканей, гистологический препарат мышцы необходимо обрабатывать немедленно после его взятия. Обработку и окрашивание мышцы должен выполнять специально обученный медицинский персонал, имеющий особую профессиональную подготовку. На обработку полученного при биопсии материала уходит от 1 до 4 недель или больше в зависимости от учреждения и наличия реактивов [28]. Поэтому с учетом того, что ИВМ – это группа заболеваний, требующих как можно более ранней диагностики и назначения активной терапии, биопсия мышц не всегда оказывается оптимальным методом. Кроме того, биоптат позволяет проанализировать лишь малый фрагмент мышечной ткани, и в этом плане МРТ более информативна, так как визуализирует не только большой объем мышц, но и топографию мышечного поражения, а также окружающие структуры.

Стоит отметить, что в биоптате мышцы, полученном из места с максимальным усилением МР-сигнала, воспалительная инфильтрация выявляется чаще, чем в образцах нормальной по данным МРТ мышцы [29].

В отличие от биопсии, МРТ мышц показала хорошую чувствительность (90%), но низкую специфичность [16]. Однако применение МРТ в сочетании с клинико-лабораторными данными повышает эффективность диагностики и в перспективе может уменьшить потребность в использовании биопсии мышц.

Важно подчеркнуть, что МРТ и биопсия мышц отвечают на разные вопросы в диагностике воспалительных миопатий, поэтому их прямое сопоставление не совсем правомочно. При сравнении УЗИ, МРТ и биопсии мышц было показано, что данные методы различались по чувствительности и специфичности, они не являются взаимозаменяемыми и отражают разные аспекты мышечного повреждения [30]. В настоящее время рекомендуется использовать эти методы с учетом клинической ситуации для получения наилучшего результата. Повторим, что биопсия остается «золотым стандартом» и самым специфичным методом диагностики ИВМ, но, учитывая инвазивность и ряд возможных ограничений, не всегда может быть использована. В этих случаях МРТ выступает как дополнительный метод визуализации, и ее результат следует оценивать в комплексе с клиническими и параклиническими данными.

В целом неинвазивные методы диагностики предпочтительнее инвазивных также ввиду риска развития осложнений после биопсии мышц, особенно на фоне уже начавшейся терапии большими дозами глюкокортикоидов.

В инструментальном неинвазивном обследовании пациента с миопатией МРТ мышц рационально считать второй ступенью диагностики. В качестве первой ступени рекомендуется выполнение иЭНМГ для выявления первично-мышечного уровня поражения и, таким образом, определения показаний к проведению МРТ [31]. Сравнение иЭНМГ и МРТ мышц показало хорошую сопоставимость их результатов [32]. Однако данные этого небольшого исследования, выполненного ретроспективно

и с включением небольшого количества пациентов, требуют дальнейшего подтверждения.

В настоящее время активно и с разных позиций изучаются паттерны мышечного повреждения при разных субтипах ИВМ. Несмотря на то, что выявляемые при МРТ отек и жировая перестройка не являются специфичными признаками, паттерн и характер поражения мышц могут сузить круг дифференциального диагноза и четко указать на конкретное мышечное заболевание [33]. Ниже приводится ряд примеров, отражающих возможности МРТ для получения конкретных визуальных представлений о характере мышечных повреждений при разных субтипах ИВМ.

Дерматомиозит

Пациенты с ДМ характеризуются проксимальной мышечной слабостью, повышением уровня КФК и патогномичными кожными проявлениями, которые развиваются на протяжении нескольких недель или месяцев. У некоторых заболевание может начинаться с кожных симптомов при отсутствии мышечной слабости или минимальных её проявлениях (амиопатический и гипомиопатический варианты). ДМ чаще встречается у женщин, пик заболеваемости приходится на зрелый возраст [34]. **При проведении МРТ мышц у пациентов с ДМ чаще выявляется симметричное поражение проксимальных мышц верхних и нижних конечностей с относительно сохранными мышцами туловища.** В режиме T2-STIR визуализируется диффузный отек, преимущественно в четырехглавой мышце бедра, напрягателе широкой фасции и тонкой мышце [34]. Отек распределяется по периферии мышцы и формирует ячеистый рисунок (рис. 2). Возможно, это связано с инфильтрацией периваскулярных, перифасциальных участков и межфасциального пространства [35]. Также характерно выявление фасциального отека и вовлечения подкожной жировой клетчатки [36]. ДМ

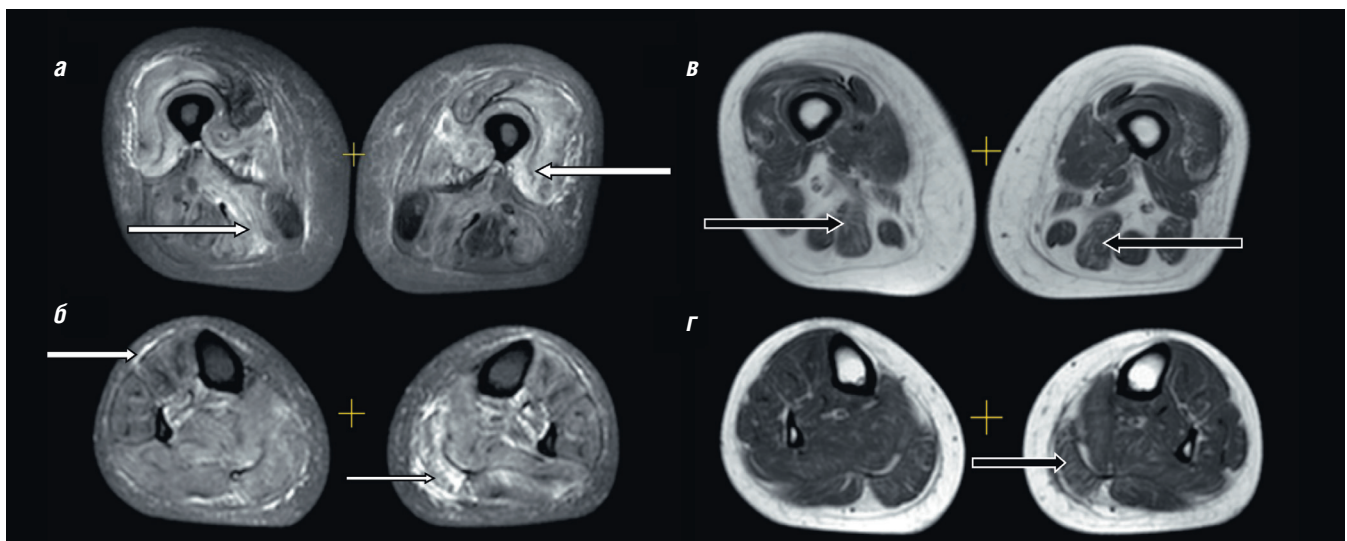


Рис. 2. Собственное наблюдение. МРТ мышц бедер и голеней пациентки К., 49 лет, с достоверным диагнозом дерматомиозита, длительностью заболевания 2 месяца. **а, б** – в режиме STIR-T2 отмечается диффузное неоднородное усиление МР-сигнала на протяжении всего бедра и голени с обеих сторон со скоплением небольшого количества жидкости между волокнами и вдоль фасций, а также с вовлечением более трети площади подкожной жировой клетчатки (преимущественно голени). Наиболее выраженный процесс отмечается в широких мышцах, двуглавой, полуперенпончатой мышцах бедра, икроножной, задней большеберцовой мышцах, длинном сгибателе пальцев, длинном сгибателе большого пальца (указано белыми стрелками). **в, г** – в режиме T1 отмечается минимальная жировая перестройка мышечных волокон в портняжной, латеральной широкой, двуглавой, полуперенпончатой, большой приводящей мышцах бедер, икроножной мышце слева, в камбаловидной мышце (указано черными стрелками)

чаще ассоциируется с наличием кальциноза мягких тканей при длительном течении [34]. Однако при проведении рентгенографии или компьютерной томографии кальциноз визуализируется более достоверно, чем при МРТ [34].

Изменения, выявляемые при МРТ, косвенно отражают ведущие патоморфологические изменения в мышцах на момент исследования [37]. Так, при ДМ ключевым звеном патогенеза вступает C5b-9 мембрано-атакующий комплекс, который вызывает выброс провоспалительных цитокинов, активирует молекулы адгезии на эндотелиальных клетках, способствует миграции и активации В-клеток и CD4⁺ Т-клеток, что обуславливает развитие мышечного воспаления. На МРТ оно будет визуализироваться как отек. Далее происходят деструкция эндотелиальных клеток, их некроз, уменьшение плотности капилляров эндомизия, что приводит к ишемии и повреждению мышечных волокон. На фоне такой гипоперфузии тканей включаются компенсаторные реакции в виде дилатации оставшихся капилляров, активируются процессы заживления в виде дистрофических и фиброзных изменений, которые отражаются на поздних стадиях при МРТ в виде жировой перестройки, фиброза и мышечной атрофии [38].

Спорадический миозит с включениями

СМВ характеризуется медленно прогрессирующим, преимущественно асимметричным поражением нижних конечностей с более выраженными изменениями в дистальных отделах. [34]. При этом мышечная слабость наиболее выражена при разгибании коленного сустава

и сгибании пальцев кистей. Также у части пациентов может быть дисфагия. На более поздних стадиях при СМВ возможно развитие дыхательной и нутритивной недостаточности, камптокормии (т. е. нарушения позы, проявляющегося выраженным непроизвольным наклоном туловища вперед), а также аспирационной пневмонии, которая является самой частой причиной смерти пациентов данной группы [39, 40]. Типичен дебют заболевания после 50 лет. Уровень КФК может быть в пределах нормы, а у 75–80% может повышаться не более чем в 15 раз от верхней границы нормы. При более высоком уровне КФК следует пересмотреть диагноз и найти альтернативы приобретенной или наследственной этиологии [39]. Возможно сочетание с болезнью Шегрена и Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов [41, 42]. Жировая дегенерация и мышечная атрофия — основные МРТ-признаки в пораженных мышцах, при этом воспалительные изменения минимальны. При СМВ распределение мышечного поражения отличается яркими особенностями: в процесс вовлекаются передняя группа мышц бедра (в особенности четырехглавая мышца с относительной сохранностью одной из ее головок — прямой мышцы), латеральная широкая мышца бедра, медиальная часть икроножной, дистальная часть портняжной мышцы, глубокие сгибатели пальцев (рис. 3) [34, 36]. При МРТ выявляют выраженную жировую перестройку и тяжелую атрофию в мышцах типичной локализации. В 75% случаев у пациентов со СМВ встречается симптом ундулирующей мембраны, характеризующийся наличием волнистой фасции между промежуточной и латеральной широкими мышцами бедра. Другие фасции

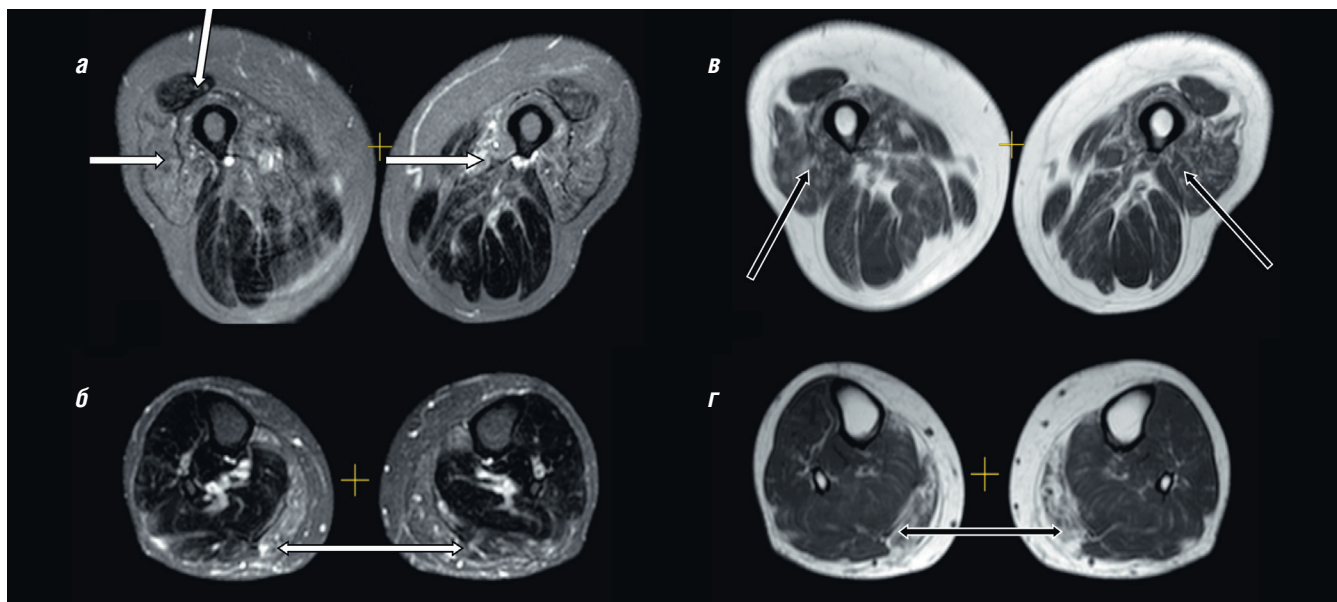


Рис. 3. Собственное наблюдение. МРТ мышц бедер и голеней пациентки Л., 65 лет, с морфологически верифицированным диагнозом спорадического миозита с включениями. **а, б** – в режиме T2-STIR с обеих сторон определяются участки отека в нижних третях обоих бедер медиальных, латеральных и промежуточных широких мышц бедра и длинных головок двуглавых мышц с относительно сохранной прямой мышцей бедра. Определяются участки отека в медиальных головках икроножных мышц практически на всем протяжении. В подкожной клетчатке бедер участки отека не определяются, в голенях – участки отека определяются по ходу фасций мышц и в самой подкожной клетчатке (отмечены белыми стрелками). **в, г** – в режиме T1 практически все мышцы бедер передней и медиальной групп слева и справа тотально и субтотально замещены жировой тканью с относительной сохранностью прямой мышцы, также сохранны мышечные волокна задних групп мышц с небольшой жировой перестройкой в нижних отделах. В обеих голенях определяется практически тотальное замещение жировой тканью медиальных головок икроножных мышц, участки жировой перестройки во всех мышцах разной степени выраженности, больше в латеральных головках икроножных мышц. Подкожная клетчатка без участков фиброза и уплотнений (отмечено черными стрелками)

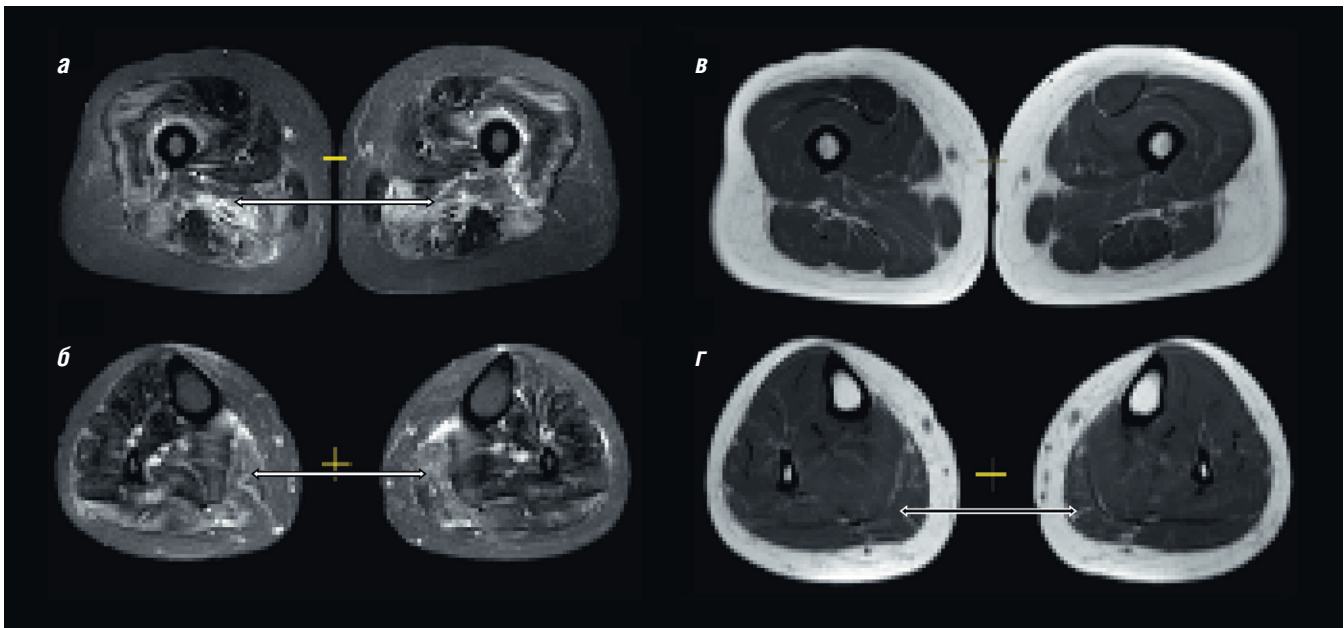


Рис. 4. Собственное наблюдение. МРТ мышц бедер и голеней пациентки 35 лет с дебютом Иммунозависимой некротизирующей миопатии. Уровень креатинфосфокиназы – 9108 ед/л. **а, б** – в режиме T2-STIR отмечается диффузный гиперинтенсивный МР-сигнал от мышц со скоплением свободной жидкости по ходу листов фасций и подкожной жировой клетчатки. В бедрах патологический процесс наиболее выражен в латеральной широкой, двуглавой, полуперепончатой и большой приводящей мышцах, в голених – в передней большеберцовой, длинном разгибатель пальцев, длинном разгибатель большого пальца, икроножной, камбаловидной мышце (указано белой стрелкой). **в, г** – в режиме T1 незначительная жировая перестройка в икроножных мышцах (указано черной стрелкой)

в процесс обычно не вовлекаются. Данный признак ассоциируется с более тяжелым, прогрессирующим мышечным повреждением [43]. При СМВ патологический процесс начинается с дистальной порции четырехглавых мышц бедра, создавая некий «градиент», который лучше визуализируется на коронарных срезах [38].

Клинически паттерн поражения мышц при СМВ очень типичен и в сочетании с характерными результатами МРТ мышц формирует специфичную картину, что существенно улучшило диагностику этого фенотипа ИВМ [34].

Трактовка МРТ-изменений в мышцах при СМВ трудна, однако наблюдающиеся изменения, отражая в определенной степени патоморфологические нарушения, дают дополнительную информацию для дискуссий о взаимоотношениях воспаления мышц и его исходов при СМВ.

По данным биопсии у пациентов с СМВ в мышцах обнаруживаются белковые депозиты (β -амилоид), которые могут играть патогенетическую роль в дегенеративных процессах мышечных волокон. Они схожи с включениями при болезни Альцгеймера. Предполагается, что при данном заболевании нарушается процесс аутофагии, но причины до сих пор не известны. Вероятно, при перегрузке системы деградации белка (например, за счет сверхэкспрессии МНС-I) нарушается процесс фолдинга (т. е. пространственной упаковки белковой молекулы) белков, и их накопление приводит к развитию миопатии. Также стоит отметить, что при СМВ иммуносупрессивные препараты неэффективны, а в некоторых случаях могут даже усугубить течение заболевания. Возможно, процессы жировой перестройки и атрофии являются ведущими, а воспаление возникает вторично. **Показано, что наличие отека по данным МРТ и биопсии при СМВ не было связано со степенью выраженности атрофии** [44]. Недавно были

описаны аутоантитела к NT5C1A, которые обнаруживаются при СМВ, что говорит об аутоиммунном характере заболевания. Помимо этого, есть предположение о возможной роли интерлейкина 1 β в сочетании с внутриклеточной продукцией оксида азота, приводящего к некрозу мышечных волокон. Поэтому для СМВ остается открытым вопрос, является ли процесс жировой перестройки и атрофии первичным или вторичным по отношению к воспалению [45].

Иммунозависимая некротизирующая миопатия

ИМНМ характеризуется преимущественно острой или подострой мышечной слабостью, сопровождающейся повышением уровня КФК и минимальными внемышечными проявлениями [46]. При этом заболевании выявляются антитела к SRP и HMGCR. Уровень КФК достигает самых высоких значений в сравнении с другими вариантами ИВМ. Этот лабораторный показатель коррелирует с активностью заболевания и может предшествовать развитию мышечной слабости [47]. По данным МРТ мышц отмечаются диффузный отек, атрофия и жировая дегенерация с минимальным фасциальным отеком. Атрофия и жировая дегенерация визуализируются преимущественно в латеральных вращателях бедра, ягодичных мышцах, в медиальной и задней группах мышц бедра. При этом передняя группа мышц бедра остается сохранной (рис. 4). Для ИМНМ характерно асимметричное поражение [34, 46].

Полимйозит является диагнозом исключения. Данное заболевание характеризуется подострым течением, может сопровождаться повышением уровня КФК и быть иммунологически негативным. У пациентов отсутствует семейный анамнез нервно-мышечных заболеваний, эндокринные заболевания, исключен прием миотоксических

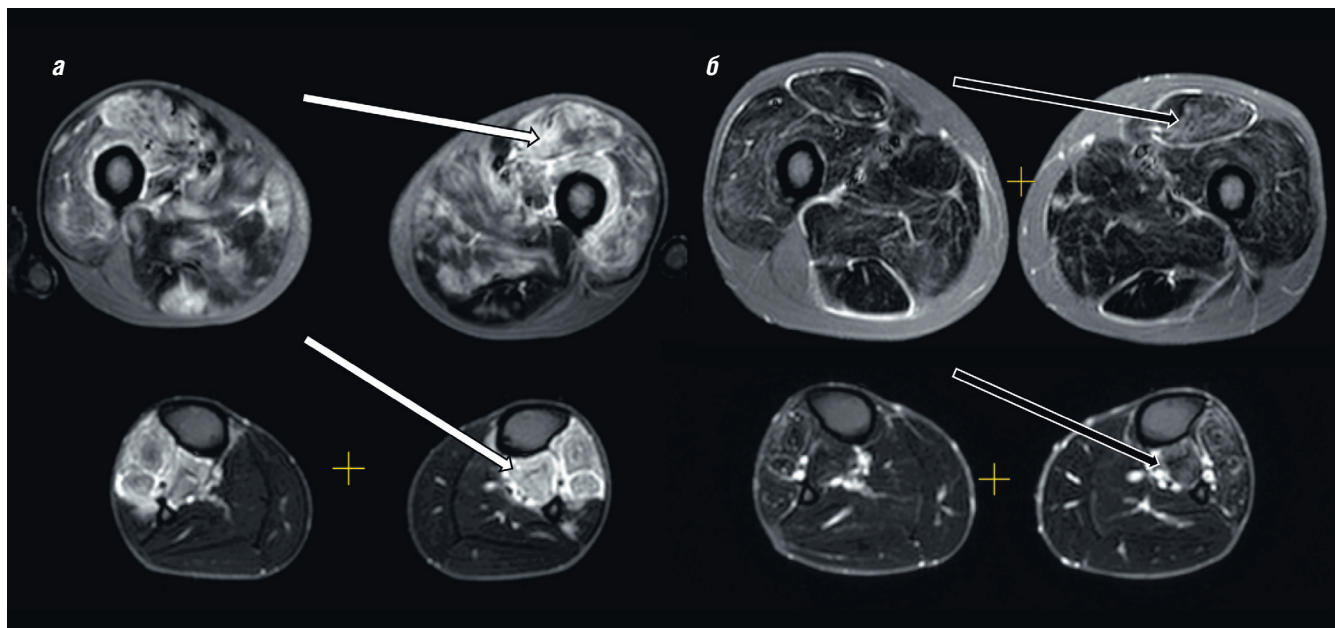


Рис. 5. Собственное наблюдение. МРТ мышц бедер и голеней (на уровне средних отделов). **а** – в режиме T2-STIR диффузный отек высокой интенсивности преимущественно передней группы, больше слева (латеральная, медиальная и промежуточная широкие, прямая мышца бедра), а также с меньшей интенсивностью приводящие мышцы и полусухожильная мышца (указано белыми стрелками) в бедрах, передняя и задняя большеберцовые, длинные разгибатели больших пальцев стопы – в голенях, фасциальные отёки. **б** – в режиме T2-STIR отмечается положительная динамика в виде уменьшения интенсивности МР-сигнала в мышцах, перечисленных в (а) (указано черными стрелками)

препаратов. МРТ-картина ПМ довольно неоднородна, однако она имеет и некоторые особенности. Как правило, патологический процесс носит симметричный характер с преимущественным вовлечением мышц проксимальных отделов бедер. При МРТ наблюдают мышечный отёк, который характеризуется диффузным сигналом высокой интенсивности, вовлекаются также и фасции (рис. 5) Часто поражаются преимущественно латеральная широкая мышца бедра. Отек подкожной жировой клетчатки не характерен (в отличие от ДМ). В дебюте заболевания преобладают признаки воспаления, при этом жировая перестройка и атрофия не характерны [48].

В качестве примера показаны МРТ-изображения пациента с ПМ в дебюте заболевания и через 8 месяцев. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения МР-признаков отёка, прирост мышечной массы. Однако, с другой стороны, при повторном исследовании выявлены признаки инфаркта костного мозга вследствие приёма высоких доз глюкокортикоидов.

Таким образом, наш собственный опыт показывает, что при МРТ мышц бедер и голеней визуализируются немускульные симптомы, связанные как основным заболеванием, так и с побочным действием проводимой терапии.

К достоинствам МРТ мышц относятся: неинвазивность; безопасность электромагнитного излучения; высокая чувствительность к водороду (контрастность изображения достигается за счет разности в концентрациях водорода в различных участках тканей, фон от костей не мешает получению изображений, так как концентрация водорода в них ниже, чем в окружающих тканях); высокая чувствительность метода к химическим связям различных молекул, что повышает контрастность изображения;

возможность получения изображений в любой плоскости – аксиальной, коронарной, сагиттальной. Использование МРТ в динамике для определения активности заболевания и оценки эффективности терапии наиболее предпочтительно для пациента в сравнении с проведением биопсии мышц или иЭНМГ [49].



Рис. 6. Собственное наблюдение. МРТ мышц бёдер в коронарной плоскости: участки асептического некроза в области проксимальных и дистальных эпифизов и части диафизов обеих большеберцовых костей (указано чёрными стрелками)

Недостатками МРТ можно считать высокую чувствительность к двигательным артефактам и ограничение возможности проведения исследований у пациентов, в организме которых имеются ферромагнитные имплантаты (кардиостимуляторы, автоматические дозаторы лекарственных средств, имплантированные инсулиновые помпы, искусственные клапаны сердца с металлическими элементами, стальные имплантаты и др., так как под влиянием сильного магнитного поля они могут нагреваться, смещаться и травмировать окружающие ткани). Это также касается пациентов с клаустрофобией и тех, кто не может длительное время неподвижно находиться в аппарате. Помимо этого, имеются трудности, связанные с доступностью и стоимостью исследования. И самым главным моментом является отсутствие единой, всеми признанной объективной шкалы для оценки мышечной патологии [48, 50]. Однако это не уменьшает возможностей МРТ и ее роли в диагностике и динамическом наблюдении за пациентами.

Заключение

Японские коллеги создали руководство по диагностике ювенильных форм миопатий (в рамках исследовательского проекта), в котором были модифицированы предыдущие критерии и включены новые пункты: МРТ-признаки поражения мышц вместо иЭНМГ и панель миозит-специфических аутоантител (а не только антитела к Jo1) [51]. Это новое руководство отражает тенденции в перспективах применения МРТ мышц и подтверждает реальную возможность ее использования в диагностике ИВМ у взрослых. Стоит также отметить, что данные МРТ пациентов с ИВМ включены в индекс повреждения, предложенный мульти-

дисциплинарной группой экспертов по оценке миозита и клинических исследований (IMACS) [52, 53].

Проведение МРТ мышц дает большой объем важной информации, которая может улучшить современную диагностику и мониторинг пациентов с ИВМ. Данный метод позволяет обнаружить объективные признаки мышечного воспаления и может быть использован как дополнительный инструмент для подтверждения диагноза ИВМ. МРТ также дает возможность определить оптимальное место для диагностической биопсии мышцы. Детальная оценка особенностей мышечных изменений и сопутствующей патологии, позволяет предполагать или даже четко определять субтип ИВМ. В комплексе с клиническими данными метод может использоваться для оценки активности, выявления хронизации процесса и определения стадии заболевания. Активно изучается возможность оценки патологического процесса в динамике [27, 54, 55]. Все это делает МРТ важным инструментом для ревматологии, который в перспективе может широко применяться для верификации диагноза ИВМ и оценки эффективности терапии.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ashton C, Paramalingam S, Stevenson B, Brusch A, Needham M. Idiopathic inflammatory myopathies: A review. *Intern Med J*. 2021;51(6):845-852. doi: 10.1111/imj.15358
- 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
- Cardelli C, Zanframundo G, Cometi L, Marcucci E, Biglia A, Cavagna L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: One year in review 2021. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(2):199-209. doi: 10.55563/clinexpheumatol/vskxi
- Liu Y, Zheng Y, Hao H, Yuan Y. Narrative review of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Transl Med*. 2023;11(7):291. doi: 10.21037/atm-21-475
- Corona-Sanchez EG, Martínez-García EA, Lujano-Benítez AV, Pizano-Martínez O, Guerra-Durán IA, Chavarria-Avila E, et al. Autoantibodies in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies: Does the endoplasmic reticulum stress response have a role? *Front Immunol*. 2022;13:940122. doi: 10.3389/fimmu.2022.940122
- Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? *Curr Opin Neurol*. 2020;33(5):590-603. doi: 10.1097/WCO.0000000000000855
- Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1528-1537. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2598
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-347. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-407. doi: 10.1056/NEJM197502202920807
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al.; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
- Pinto B, Janardana R, Nadig R, Mahadevan A, Bhatt AS, Raj JM, et al. Comparison of the 2017 EULAR/ACR criteria with Bohan and Peter criteria for the classification of idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1931-1934. doi: 10.1007/s10067-019-04512-6
- Leclair V, Notarnicola A, Vencovsky J, Lundberg IE. Polymyositis: Does it really exist as a distinct clinical subset? *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(6):537-543. doi: 10.1097/BOR.0000000000000837
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al.; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271-2282. doi: 10.1002/art.40320
- Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Pak K, Huang W, Selva-O'Callaghan A, Albayda J, et al. Performance of the 2017

- European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies in patients with myositis-specific autoantibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):508-517. doi: 10.1002/art.41964
15. Kuo GP, Carrino JA. Skeletal muscle imaging and inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):530-535. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282efdc66
16. Paramalingam S, Counsel P, Mastaglia FL, Keen H, Needham M. Imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies; indications and utility. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(2):173-184. doi: 10.1080/14737175.2019.1572507
17. Литвиненко ИВ, Живолупов СА, Бардаков СН, Самарцев ИН, Рашидов НА, Яковлев ЕВ. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2015;3(51):217-226. [Litvinenko IV, Zhivolupov SA, Bardakov SN, Samartsev IN, Rashidov NA, Yakovlev EV. Inflammatory myopathies: Pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2015;3(51):217-226 (In Russ.)].
18. Goodwin DW. Imaging of skeletal muscle. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(2):245-vii. doi: 10.1016/j.rdc.2011.01.007
19. Kumar Y, Wadhwa V, Phillips L, Pezeshek P, Chhabra A. MR imaging of skeletal muscle signal alterations: Systematic approach to evaluation. *Eur J Radiol.* 2016;85(5):922-935. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.007
20. Pipitone N. Value of MRI in diagnostics and evaluation of myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(6):625-630. doi: 10.1097/BOR.0000000000000326
21. Venturelli N, Tordjman M, Ammar A, Chetrit A, Renault V, Carlier RY. Contribution of muscle MRI for diagnosis of myopathy. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179(1-2):61-80. doi: 10.1016/j.neurol.2022.12.002
22. Caetano AP, Alves P. Advanced MRI patterns of muscle disease in inherited and acquired myopathies: What the radiologist should know. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2019;23(3):e82-e106. doi: 10.1055/s-0039-1684022
23. Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(2):433-440. doi: 10.1002/jmri.20804
24. Willis TA, Hollingsworth KG, Coombs A, Sveen ML, Andersen S, Stojkovic T, et al. Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD2I: A multicentre longitudinal study. *PLoS One.* 2013;8(8):e70993. doi: 10.1371/journal.pone.0070993
25. Влодавец ДО, Казаков ДО. Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях. *Неврологический журнал.* 2014;(3):4-13. [Vlodavets DO, Kazakov DO. Diagnostic capabilities of MRI of muscles in neuromuscular diseases. *Russian Neurological Journal.* 2014;(3):4-13 (In Russ.)].
26. Spalkit S, Sinha A, Prakash M, Sandhu MS. Dermatomyositis: Patterns of MRI findings in muscles, fascia and skin of pelvis and thigh. *Eur J Radiol.* 2021;141:109812. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109812
27. Malartre S, Bachasson D, Mercy G, Sarkis E, Anquetil C, Benveniste O, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathol.* 2021;31(3):e12954. doi: 10.1111/bpa.12954
28. Merve A, Schneider U, Kara E, Papadopoulou C, Stenzel W. Muscle biopsy in myositis: What the rheumatologist needs to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022;36(2):101763. doi: 10.1016/j.berh.2022.101763
29. Maurer B, Walker UA. Role of MRI in diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(11):67. doi: 10.1007/s11926-015-0544-x
30. Paramalingam S, Needham M, Harris S, O'Hanlon S, Mastaglia F, Keen H. Muscle B mode ultrasound and shear-wave elastography in idiopathic inflammatory myopathies (SWIM): Criterion validation against MRI and muscle biopsy findings in an incident patient cohort. *BMC Rheumatol.* 2022;6(1):47. doi: 10.1186/s41927-022-00276-w
31. Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. *Современная ревматология.* 2019;13(1):95-100. [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):95-100 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100
32. Meyer HJ, Schneider I, Emmer A, Kornhuber M, Surov A. Associations between magnetic resonance imaging and EMG findings in myopathies. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(5):428-433. doi: 10.1111/ane.13284
33. Barsotti S, Aringhieri G, Mugellini B, Torri F, Minichilli F, Tripoli A, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic work-out of myopathies: Differential diagnosis between inflammatory myopathies and muscular dystrophies. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(2):301-308. doi: 10.55563/clinexprheumatol/dkmz60.
34. Guimarães JB, Nico MA, Omond AG, Aivazoglou LU, Jorge RB, Zanoteli E, et al. Diagnostic imaging of inflammatory myopathies: New concepts and a radiological approach. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(3):8. doi: 10.1007/s11926-019-0807-z
35. Paliana K, Jankharia B. Role of MRI in idiopathic inflammatory myopathies: A review article. *Acta Radiol.* 2022;63(2):200-213. doi: 10.1177/0284185121990305
36. Filli L, Winklhofer S, Andreisek G, Del Grande F. Imaging of myopathies. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(5):1055-1070. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.010
37. Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med.* 2011;40(4 Pt 2):e237-e247. doi: 10.1016/j.jlpm.2011.01.005
38. Kamperman RG, van der Kooij AJ, de Visser M, Aronica E, Raaphorst J. Pathophysiological mechanisms and treatment of dermatomyositis and immune mediated necrotizing myopathies: A focused review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4301. doi: 10.3390/ijms23084301
39. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion body myositis: Update on pathogenesis and treatment. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):995-1005. doi: 10.1007/s13311-018-0658-8
40. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(5):257-272. doi: 10.1038/s41584-019-0186-x
41. Mucke J, Cornet A, Witte T, Schneider M. Association of common variable immunodeficiency and rare and complex connective tissue and musculoskeletal diseases. A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;134(5 Suppl 40):40-45. doi: 10.55563/clinexprheumatol/bbvih
42. Damian L, Login CC, Solomon C, Belizna C, Encica S, Urian L, et al. Inclusion body myositis and neoplasia: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7358. doi: 10.3390/ijms23137358
43. Guimarães JB, Zanoteli E, Link TM, de Camargo LV, Facchetti L, Nardo L, et al. Sporadic inclusion body myositis: MRI findings and correlation with clinical and functional parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(6):1340-1347. doi: 10.2214/AJR.17.17849
44. Dahlbom K, Geijer M, Oldfors A, Lindberg C. Association between muscle strength, histopathology, and magnetic resonance imaging in sporadic inclusion body myositis. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(2):177-182. doi: 10.1111/ane.13040
45. Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, Sandri M, Boyer O, van Engelen BG. Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: The inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta Neuropathol.* 2015;129(5):611-624. doi: 10.1007/s00401-015-1384-5
46. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies (Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(1):87-99. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.016

47. Ma X, Bu BT. Anti-SRP immune-mediated necrotizing myopathy: A critical review of current concepts. *Front Immunol.* 2022;13:1019972. doi: 10.3389/fimmu.2022.1019972
48. Kubínová K, Mann H, Vencovský J. MRI scoring methods used in evaluation of muscle involvement in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(6):623-631. doi: 10.1097/BOR.0000000000000435
49. Антелава ОА, Смирнов АВ, Рапопорт ИЭ, Красненко СО, Хитров АН, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии для диагностики мышечного повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. *РМЖ.* 2007;8:652. [Antelava OA, Smirnov AV, Rapoport IE, Krasnenko SO, Khitrov AN, Nasonov EL. The use of magnetic resonance imaging for the diagnosis of muscle damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Russian Medical Journal.* 2007;8:652 (In Russ.)].
50. Zubair AS, Salam S, Dimachkie MM, Machado PM, Roy B. Imaging biomarkers in the idiopathic inflammatory myopathies. *Front Neurol.* 2023;14:1146015. doi: 10.3389/fneur.2023.1146015
51. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018 – Update. *Mod Rheumatol.* 2020;30(3):411-423. doi: 10.1080/14397595.2020.1718866
52. Sultan SM, Allen E, Cooper RG, Agarwal S, Kiely P, Oddis CV, et al. Interrater reliability and aspects of validity of the myositis damage index. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1272-1276. doi: 10.1136/ard.2010.142117
53. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(Suppl 11):S118-S157. doi: 10.1002/acr.20532
54. Albayda J, Demonceau G, Carlier PG. Muscle imaging in myositis: MRI, US, and PET. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022;36(2):101765. doi: 10.1016/j.berh.2022.101765
55. Barsotti S, Zampa V, Talarico R, Minichilli F, Ortori S, Iacopetti V, et al. Thigh magnetic resonance imaging for the evaluation of disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies followed in a single center. *Muscle Nerve.* 2016;54(4):666-672. doi: 10.1002/mus.25099

Коломейчук А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4530-8717>

Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³Медицинский центр «Максимум здоровья» 634021, Российская Федерация, Томск, просп. Фрунзе, 172/3

⁴ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Третьего

Интернационала, 7
⁵ГБУЗ Калининградской области «Областная клиническая больница» 236000, Российская Федерация, Калининград,

ул. Клиническая, 74
⁶ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России 105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя

Первомайская, 70
⁷ООО Медицинский центр «РевмаМед» 167031, Российская Федерация, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50

Ш. Эрдеc¹, В.И. Мазуров², И.З. Гайдукова², О.Н. Аношенкова³, И.Б. Виноградова⁴, Ю.Ю. Грабовецкая⁵, С.Ю. Давидьян⁶, О.Е. Епифанова⁷, Н.А. Кирюхина⁶, Л.В. Маснева⁸, И.В. Меньшикова⁹, О.Н. Мироненко¹⁰, Н.Е. Никуленкова¹¹, Т.В. Поварова¹², А.Н. Полятика¹³, Р.Р. Самигуллина², А.З. Сизиков¹⁴, И.Н. Тотров¹⁵, И.Ф. Умнова¹⁶, Ю.В. Усачева¹⁰, А.Л. Чудинов²

В ходе контролируемых клинических исследований нетакимаб продемонстрировал высокую эффективность при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). В данной статье приведены основные результаты неинтервенционного наблюдательного исследования по оценке применения нетакимаба в условиях повседневной клинической практики.

Цель исследования — оценить удержание на терапии и безопасности нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики. Дополнительно оценивалась эффективность нетакимаба при его годичном применении.

Материалы и методы. Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. в 23 центрах на территории Российской Федерации. В исследование включались пациенты, которым была назначена терапия нетакимабом до включения в исследование. Таким образом, клинические данные и данные анамнеза для первого визита вносились ретроспективно на основании медицинской документации; последующие визиты на 12-й, 24-й и 52-й неделях терапии проходили в рамках исследования. Для длительности терапии нетакимабом построены кривые Каплана — Мейера.

Результаты. В исследование было включено 137 больных с АС (93 мужчины и 14 женщин). Средний возраст пациентов составил 42,3 ($\pm 11,9$) года; 34,3% пациентов ранее получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами, преимущественно ингибиторами фактора некроза опухоли α . На момент окончания анализируемого периода (52 недели терапии) 90,4% [95% ДИ: 85,4–95,7] пациентов продолжали терапию нетакимабом. При оценке по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ было зарегистрировано статистически значимое снижение балла относительно исходных значений во всех временных точках. Нетакимаб хорошо переносился пациентами, нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 7 (5,1%) пациентов. 2 пациента прекратили прием нетакимаба из-за НЯ — терминального илеита и хронического колита.

Выводы. В условиях реальной клинической практики нетакимаб продемонстрировал высокие показатели удержания на терапии, благоприятный профиль безопасности и устойчивую эффективность на протяжении первого года терапии.

Ключевые слова: нетакимаб, удержание на терапии, анкилозирующий спондилит

Для цитирования: Эрдеc Ш, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Виноградова ИБ, Грабовецкая ЮЮ, Давидьян СЮ, Епифанова ОЕ, Кирюхина НА, Маснева ЛВ, Меньшикова ИВ, Мироненко ОН, Никуленкова НЕ, Поварова ТВ, Полятика АН, Самигуллина РР, Сизиков АЗ, Тотров ИН, Умнова ИФ, Усачева ЮВ, Чудинов АЛ. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):700–710.

REAL-WORLD RETENTION RATE, EFFECTIVENESS, AND SAFETY OF NETAKIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: FIRST YEAR RESULTS OF THE LIBRA POST-REGISTRATION SAFETY STUDY

Shandor Erdes¹, Vadim I. Mazurov², Inna Z. Gaydukova², Olga N. Anoshenkova³, Irina B. Vinogradova⁴, Yulia Yu. Grabovetskaya⁵, Satenik Yu. Davidian⁶, Olga E. Epifanova⁷, Nataliya A. Kiryukhina⁶, Lyudmila V. Masneva⁸, Irina V. Menshikova⁹, Olga N. Mironenko¹⁰, Natalya E. Nikulenkova¹¹, Tatyana V. Povarova¹², Anna N. Polyatika¹³, Ruzana R. Samigullina², Alexey E. Sizikov¹⁴, Igor N. Totrov¹⁵, Irina F. Umnova¹⁶, Julia V. Usacheva¹⁰, Anton L. Chudinov²

Background. Netakimab has shown high efficacy in controlled clinical trials in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS). This article presents results of an observational study of netakimab using in routine clinical practice.

Methods. Patients were recruited for the study from August 2020 to December 2021 at 23 centers in the Russian Federation. The study included patients who were prescribed netakimab therapy before enrollment, so clinical and medi-

⁸ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»
308007, Российская Федерация, Белгород, ул. Некрасова, 8/9
⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
¹⁰АО «БИОКАД»
198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1, пом. 89
¹¹ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница»
600023, Российская Федерация, Владимир, Судогодское шоссе, 41
¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов-II ОАО «РЖД»
410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный пр-д, 7
¹³ООО «Артрология»
690042, Российская Федерация, Владивосток, ул. Басаргина, 42в
¹⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14
¹⁵ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России
362019, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40
¹⁶БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»
644012, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3

cal history data for the first visit were entered retrospectively, and following visits at weeks 12, 24 and 52 of therapy were collected within the study. Drug survival rate has been calculated according to Kaplan — Meier analysis.
Results. The study included 137 patients (93 men and 14 women) with AS. The average age of patients was 42.3 (± 11.9) years, 34.3% of patients had previously received therapy with genetically engineered biologic drugs, mainly tumor necrosis factor inhibitors. At the end of the analyzed period (52 weeks of therapy), 90.4% [95% CI: 85.4—95.7] of patients continued treatment with netakimab. The BASDAI and ASDAS-CRP showed statistically significant decreases in scores from baseline at all time points. Netakimab was well tolerated by patients; adverse effects (AEs), related to therapy according to the investigator's opinion, were reported in 7 (5.1%) patients. 2 patients stopped taking netakimab due to AEs: terminal ileitis and chronic colitis.

Conclusions. In real-world clinical practice, netakimab demonstrated high retention rates, a favorable safety profile, and sustained efficacy throughout the first year of therapy.

Key words: netakimab, drug retention rate, ankylosing spondylitis

For citation: Erdes Sh, Mazurov VI, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Grabovetskaya YuYu, Davidian SYu, Epifanova OE, Kiryukhina NA, Masneva LV, Menshikova IV, Mironenko ON, Nikulenkova NE, Povarova TV, Polyatika AN, Samigullina RR, Sizikov AE, Totrov IN, Umnova IF, Usacheva JV, Chudinov AL. Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: First year results of the LIBRA post-registration safety study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):700—710 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-700-710

Введение

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением осевого скелета. В аксСпА выделяют два подтипа: рентгенологический аксСпА или анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), — на основании наличия или отсутствия рентгенологически выявляемых изменений в крестцово-подвздошных суставах. Обе формы аксСпА характеризуются частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также внесуставными проявлениями, включая увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз [1]. Отличительной особенностью аксСпА является начало в молодом возрасте (до 45 лет) с преобладанием у мужчин, особенно в случае АС. Хронический воспалительный процесс и постепенно нарастающие функциональные нарушения при аксСпА приводят к серьезному ухудшению качества жизни пациентов и потере трудоспособности [2, 3].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, первой линией терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при недостаточной эффективности НПВП рекомендуется назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α) или ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ-17). Данные клинических исследований и большой опыт применения иИЛ-17 в реальной клинической практике подтвердили высокую эффективность этого класса препаратов при лечении пациентов с АС, что позволяет рассматривать их наравне с иФНО- α в качестве первой линии биологической терапии АС [4, 5]. В ряде клинических ситуаций иИЛ-17 являются препаратами выбора, например, при сопутствующем псориазе.

Нетакимаб является высоко гуманизированным моноклональным антителом к ИЛ-17А. Препарат был зарегистрирован в 2019 г. для лечения вульгарного псориаза, в 2020 г. — для лечения активного АС и псориатического артрита. Результаты клинических исследований II и III фазы подтвердили высокую эффективность нетакимаба при лечении пациентов с активным АС. По результатам клинического исследования III фазы у пациентов с АС на фоне применения нетакимаба отмечалось быстрое купирование клинических симптомов воспаления, снижение лабораторных маркеров и уменьшение очагов активного спондилита при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Нетакимаб был одинаково эффективен у пациентов с наличием объективных признаков воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка или активное воспаление в крестцово-подвздошном сочленении при МРТ) и при наличии только клинической активности АС. Нетакимаб хорошо переносился пациентами, профиль безопасности соответствовал известным данным для класса иИЛ-17А. Также была показана низкая иммуногенность препарата [6—11].

Данные клинических исследований, полученные на тщательно отобранной ограниченной популяции пациентов, не всегда дают полное представление об эффективности, безопасности, длительности ответа на терапию препаратом в условиях реальной клинической практики. Для получения данных о безопасности препарата нетакимаб при применении в максимально широкой популяции пациентов, в том числе с различными соматическими заболеваниями (ограничиваясь лишь противопоказаниями для применения нетакимаба), а также для оценки длительности удержания на терапии нетакимабом в условиях повседневной клинической практики было инициировано наблюдательное исследование LIBRA.

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

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

³Medical Center "Maksimum zdorovya" 634021, Russian Federation, Tomsk, Frunze avenue, 172/3

⁴Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tret'yego Internatsionala str., 7

⁵Kaliningrad Regional Clinical Hospital 236000 Russian Federation, Kaliningrad, Klinicheskaya str., 74

⁶Pirogov National Medical and Surgical Center 105203, Russian Federation, Moscow, Nizhnaya Pervomayskaya str., 70

⁷Medical Center "RheumaMed" LLC 167031, Russian Federation, Syktyvkar, Klary Tsetkin str., 50

⁸Belgorod Regional Clinical Hospital 308007, Russian Federation, Belgorod, Nekrasova str., 8/9

⁹I.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

¹⁰BIOCAD JSC 198515, Russian Federation, Saint-Petersburg, Strelna, ul. Svyazi, 38, building 1, office 89

¹¹Vladimir Regional Clinical Hospital

В данной статье приведены основные результаты первого года наблюдательного исследования.

Цели исследования

Настоящее исследование предпринято с целью оценки удержания на терапии и безопасности нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики. Дополнительно оценивалась эффективность нетакимаба при его годичном применении.

Методы

Дизайн исследования

Исследование LIBRA (BCD-085-NIS-02) является наблюдательным ретроспективно-проспективным многоцентровым неинтервенционным исследованием удержания на терапии нетакимабом и безопасности нетакимаба у пациентов с АС в реальной клинической практике. Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. на территории Российской Федерации в 23 центрах. Данное исследование является наблюдательным, поэтому составление протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не предусмотрено. Пациенты получали медицинскую помощь, включая препарат нетакимаб, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения АС в стране и инструкцией по медицинскому применению препарата. В исследование включались пациенты,

которым была назначена терапия неаткимабом до включения в исследование, таким образом, клинические данные и данные анамнеза для первого визита вносились ретроспективно на основании медицинской документации, последующие визиты (2–6-й) проходили в рамках исследования (рис. 1).

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого этического комитета и локальных этических комитетов.

Пациенты

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с диагнозом АС, которым нетакимаб был назначен в условиях реальной клинической практики; при этом пациенты должны были получить не менее одного введения нетакимаба до включения в исследование и получать препарат не более 12 недель. Длительность наблюдения за каждым пациентом в исследовании составляла 104 недели, начиная от первого введения нетакимаба. Пациенты включались при условии наличия ретроспективных данных о показателях индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CRP/-СОЭ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index с учетом значений С-реактивного белка/скорости оседания эритроцитов) и проведенном скрининге на инфекции перед назначением нетакимаба, включающем скрининг на туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты В



Рис. 1. Дизайн исследований BCD-085-NIS-02/LIBRA: АС – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом значений С-реактивного белка; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; EQ-5D-5L – EuroQol – 5 Dimensions – 5 Levels; WPAI – Work Productivity and Activity Impairment

600023 Russian Federation, Vladimir, Sudogodskoe highway, 41
¹²Railway Clinical Hospital at the Station Saratov II, Russian Railways Ltd.

410004, Russian Federation, Saratov, Perviy Stantsionniy road, 7

¹³Artrologiya LLC 690042, Russian Federation, Vladivostok, Basargina str., 42V

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

¹⁵North-Ossetian State Medical Academy 362019, Russian Federation, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40

¹⁶Omsk Regional Clinical Hospital 644012, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3

Контакты: Эрдес Шандор Федорович
123456_57@mail.ru
Contacts: Shandor Erdes
123456_57@mail.ru

Поступила 01.11.2023
Принята 10.11.2023

и С. При включении в исследование не было ограничений по предшествующей и сопутствующей терапии АС. Пациенты, включенные в исследование, получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения АС в конкретном центре. Не было ограничений по сопутствующей патологии; участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии сопутствующих заболеваний.

Оценка удержания на терапии, эффективности, безопасности

Первичной конечной точкой данного исследования являлась длительность удержания на терапии нетакимабом пациентов с АС. В качестве конечных точек для оценки эффективности в исследовании оценивались индексы BASDAI, ASDAS, BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), дактилиты, число болезненных и припухших суставов, индекс здоровья ASAS-HI (Assessment of SpondyloArthritis international Society – Health Index), качество жизни по опроснику EQ-5D-5L (EuroQol – 5 Dimensions – 5 Levels) [12], работоспособность по опроснику WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Оценка безопасности производилась по общей частоте возникновения нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), частоте случаев досрочного выбывания по причинам безопасности. В исследовании регистрировались только нежелательные реакции (т. е. НЯ с возможной, вероятной и определенной степенью связи с терапией) и НЯ с сомнительной связью с терапией.

Статистика

Объем выборки был рассчитан с использованием подхода, основанного на получении оценки первичной конечной точки с желаемой точностью (шириной 95%-го доверительного интервала (95% ДИ)). Анализ был выполнен по всем пациентам, включенным в исследование. Удержание на терапии нетакимабом через 52 недели от ее начала (с 95% ДИ) оценивалось с помощью кривых Каплана – Мейера, при этом длительность терапии для пациентов, не завершивших терапию нетакимабом до 52-й недели, цензурировалась на дату, соответствующую 52 неделям от начала терапии, или дату последнего наблюдения, если она предшествовала 52 неделям. При оценке удержания на терапии без ее отмены в связи с неэффективностью также цензурировалось время до прекращения терапии по причинам, не связанным с неэффективностью. Аналогично, при оценке удержания на терапии без ее отмены по причинам,

связанным с безопасностью, цензурировалось время до прекращения терапии по причинам, не связанным с безопасностью. Для сравнения кривых Каплана – Мейера между группами пациентов использовался логранговый тест. Оценка среднего значения изменения показателей к Визитам 2, 3, 4 по сравнению с Визитом 1 получена с помощью оценки фиксированного эффекта для визита в линейной смешанной модели зависимости показателя от номера визита (референсная категория – Визит 1). *p*-значения, полученные для Визитов 2, 3, 4 в модели для одного показателя, скорректированы на множественность сравнений по методу Холма.

Для всего исследования вероятность ошибки первого рода была принята на уровне 0,05. Поскольку данный анализ является промежуточным, пороговые значения для уровня значимости были скорректированы для сохранения принятого уровня ошибки первого рода. Для коррекции порогового уровня значимости использовалась поправка Haybittle – Peto: для промежуточного анализа пороговый уровень значимости был установлен на уровне 0,001, для будущего финального анализа – 0,05 [13].

Основные демографические и исходные клинико-лабораторные показатели, а также данные по предшествующей терапии АС представлены описательными статистиками.

Результаты

Популяция

В исследование было включено 137 больных с АС в 23 исследовательских центрах на территории РФ. На протяжении анализируемого периода (52 недели терапии нетакимабом) участие в исследовании прекратили 7 пациентов из 137 (табл. 1).

Популяция пациентов на 68% состояла из лиц мужского пола, средний возраст пациентов составил 42,3 ($\pm 11,9$) года. Средняя длительность заболевания от момента первых симптомов – 13,9 ($\pm 9,2$) года. Средние показатели индексов оценки активности АС (BASDAI и ASDAS) на момент начала терапии нетакимабом соответствовали высокой активности АС. Большинство пациентов (75,2%) имели внеаксиальные проявления АС, наиболее часто – артрит и/или энтезит. Предшествующая терапия ГИБП имела место у 34,3% пациентов, при этом в большинстве случаев пациенты получали ГИБП одного класса – ингибиторы ФНО- α . Ингибиторы Янускиназа (тофацитиниб) ранее получали всего 2 пациента (табл. 2). Наиболее часто ГИБП отменялись из-за недостаточной эффективности (72,1% всех случаев отмены). У 2 пациентов ингибитор Янускиназа был отменен в связи с неэффективностью.

Таблица 1. Число пациентов, завершивших участие в анализируемом этапе исследования по протоколу и выбывших досрочно с указанием причин ($n=137$)

Распределение пациентов	Количество пациентов, n (%)
Включено в исследование (скринировано)	137 (100%)
Выбыло на этапе скрининга	0 (0%)
Включено в анализ	137 (100%)
Преждевременно выбыло (до Визита 4), в том числе по причинам:	7 (5%)
Потеря из-под наблюдения	3 (2%)
Неэффективность терапии	2 (1,5%)
Смена терапии по месту жительства	2 (1,5%)
Менее 4 визитов, продолжают участие в исследовании на момент анализа	16 (12%)

Таблица 2. Основные исходные характеристики пациентов

Показатели	Все пациенты, включенные в исследование ($N=137$)
Мужской пол, n (%)	93 (67,9%)
Возраст (лет), Ср. (СО)	42,3 (11,9)
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), Ср. (СО)	75,3 (15,3)
Длительность заболевания от момента первых симптомов заболевания (лет), Ср. (СО)	13,9 (9,2)
Длительность АС с момента установления диагноза (лет), Ср. (СО)	6,9 (2,3)
BASDAI, Ср. (СО)	5,5 (2,1)
ASDAS-CP5, Ср (СО)	3,5 (1,1)
Наличие внеаксиальных проявлений в анамнезе, n (%)	103 (75,2%)
• артрит	92 (67,2%)
• энтезит	63 (46,0%)
• дактилит	15 (10,9%)
Внескелетные проявления АС в анамнезе, n (%)	32 (23,4%)
• увеит	22 (16,1%)
• псориаз	4 (2,9%)
• аортит	1 (0,7%)
• болезнь крона	1 (0,7%)
• другое*	5 (3,6%)
Сопутствующая терапия АС, n (%)	112 (81,8%)
НПВС	94 (68,6%)
БПВП	52 (38,0%)
• азатиоприн	1 (0,7%)
• лефлуномид	5 (3,6%)
• метотрексат	18 (13,1%)
• сульфасалазин	29 (21,2%)
ГК	14 (10,2%)
Миорелаксанты	1 (0,7%)
Предшествующая терапия ГИБП, n (%)	47 (34,3%)
Получали ГИБП одного класса	45 (32,8%)
Получали ГИБП двух классов	2 (1,5%)
Получали 1 ГИБП	34 (24,8%)
Получали ≥ 2 ГИБП	13 (9,5%)
• инфликсимаб	28 (20,4%)
• адалимумаб	14 (10,2%)
• голимумаб	12 (8,8%)
• цертолизумаба пегол	6 (4,4%)
• секукинумаб	3 (2,2%)
• ритуксимаб	1 (0,7%)
• тоцилизумаб	1 (0,7%)
• этанерцепт	1 (0,7%)
Предшествующая терапия ингибиторами Янус-киназ (Тофацитиниб)	2 (1,5%)

Примечание: Ср. – среднее значение; СО – стандартное отклонение; АС – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CP5 – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом значений С-реактивного белка; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Удержание на терапии

На момент окончания анализируемого периода (52 недели терапии) подавляющее большинство пациентов (90,4% [95% ДИ: 85,4–95,7]) продолжали терапию нетакимабом (рис. 2). При этом популяции пациентов, ранее получавшие ГИБП или ингибиторы Янус-киназ, и без опыта такой терапии не имели статистически значимых различий по удержанию на терапии нетакимабом: 87,8% [95% ДИ: 78,2–98,5] и 91,7% [95% ДИ: 86,0–97,8] пациентов соответственно продолжали терапию нетакимабом на 52-й неделе от ее начала ($p=0,47$) (рис. 3).

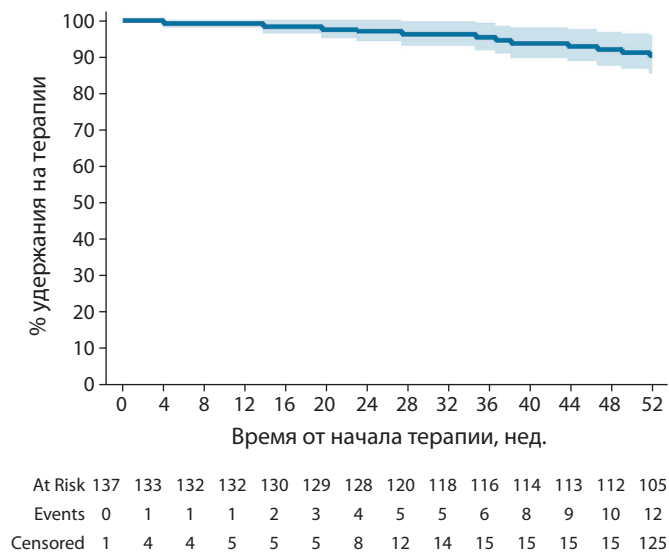


Рис. 2. Удержание пациентов на терапии нетакимабом с 95%-м доверительным интервалом от момента начала терапии

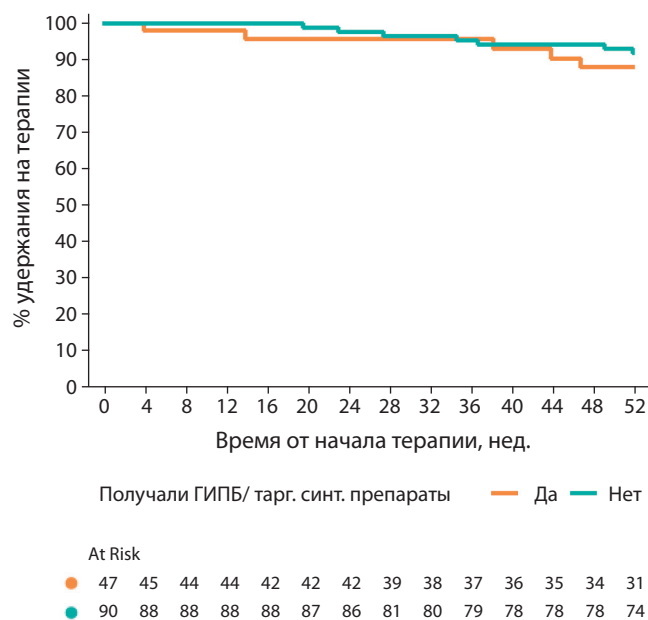


Рис. 3. Удержание пациентов на терапии нетакимабом в зависимости от опыта предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими (тарг. синт.) препаратами, от момента начала терапии нетакимабом

В популяции ГИБП-наивных пациентов доля пациентов, продолжавших терапию нетакимабом к 52-й неделе исследования, составила 91,7% [95% ДИ: 86,0–97,8]; среди пациентов, принимавших ранее 1 ГИБП, – 90,0% [95% ДИ: 79,9–100,0], 2 и более ГИБП – 81,5% [95% ДИ: 61,1–100,0]. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,489$) (рис. 4).

К 52-й неделе от начала терапии нетакимабом удержание на терапии без ее отмены в связи с неэффективностью составило 95,0% [95% ДИ: 91,2–99,0] (рис. 5), без отмены в связи с нежелательными явлениями – 98,3% [95% ДИ: 95,9–100,0] (рис. 6).

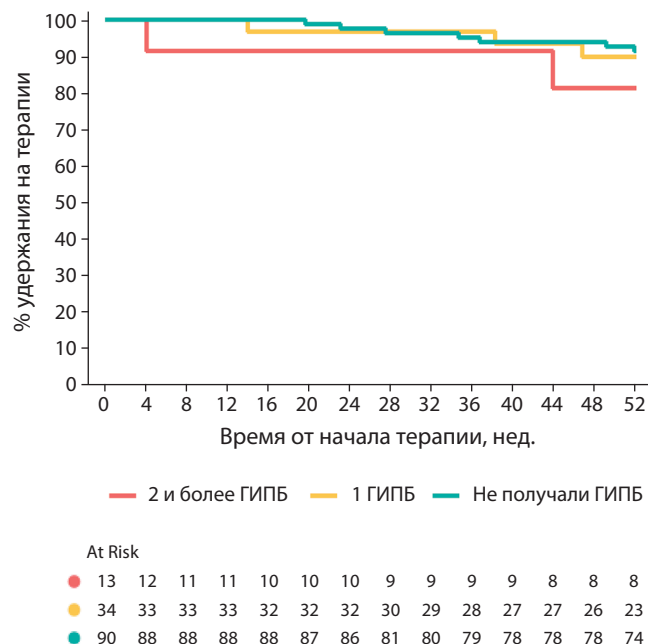


Рис. 4. Удержание пациентов на терапии нетакимабом в зависимости от опыта предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) от момента начала терапии нетакимабом

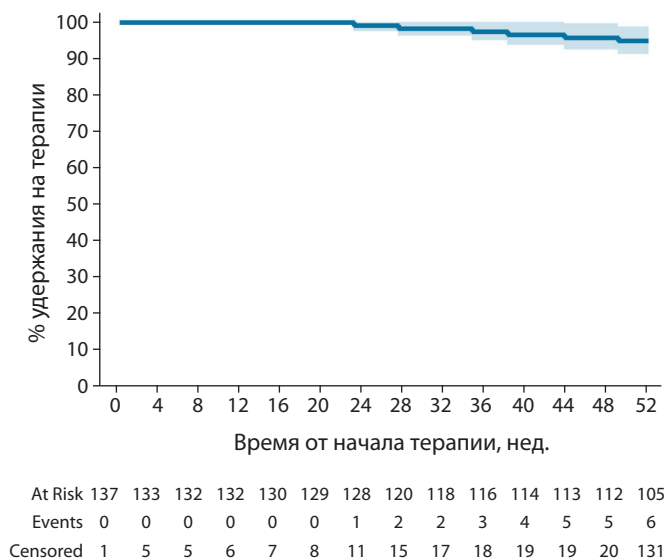


Рис. 5. Удержание пациентов на терапии нетакимабом без ее отмены в связи с неэффективностью с 95%-м доверительным интервалом от момента начала терапии нетакимабом

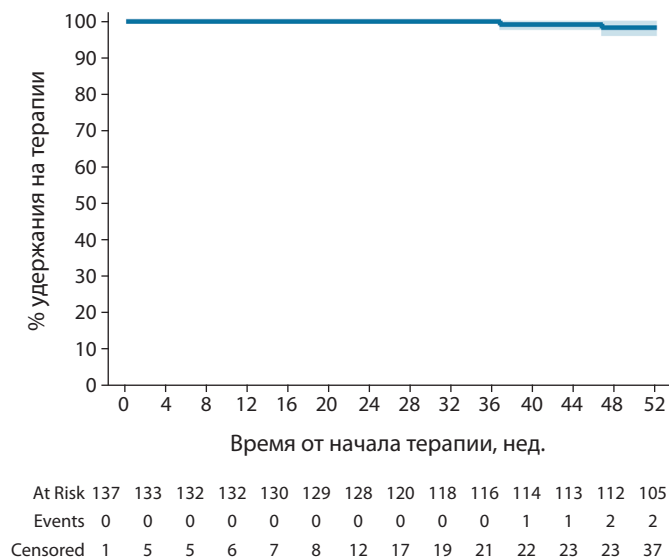


Рис. 6. Удержание пациентов на терапии нетакимабом без ее отмены по причинам, связанным с безопасностью, с 95%-м доверительным интервалом от момента начала терапии нетакимабом

Эффективность

При оценке индексов активности BASDAI и ASDAS-CRP уже к моменту оценки на Визите 2 (12 недель терапии нетакимабом) было зарегистрировано статистически значимое снижение балла относительно исходных значений (рис. 7). Изменение индексов BASDAI и ASDAS-CRP на неделе 12 по сравнению с исходными значениями соответствовало клинически значимому улучшению AC и составляло $-2,0$ и $-1,1$ балла соответственно. Через 1 год терапии умеренная активность AC по индексу BASDAI отмечалась у 75% пациентов, низкая активность — у 42% пациентов. При оценке ASDAS-CRP низкая активность отмечена у 65% пациентов, а у 33% пациентов значения ASDAS-CRP

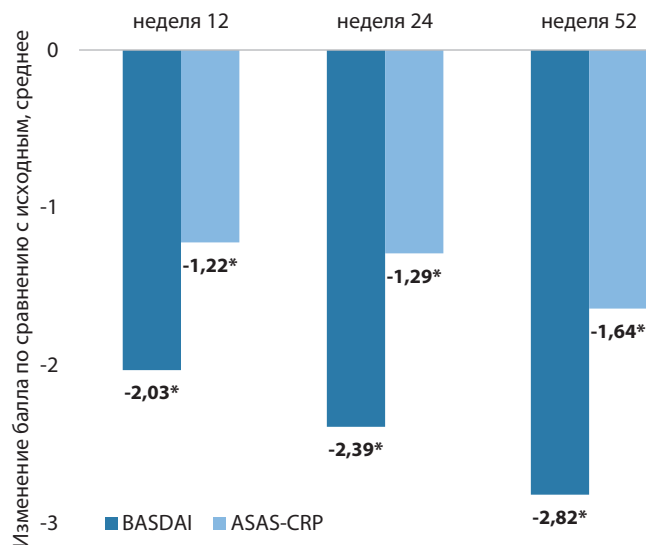


Рис. 7. Изменение индексов BASDAI и ASDAS-CRP по сравнению с исходными значениями: * — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением

соответствовали ремиссии AC (табл. 3). На фоне терапии нетакимабом улучшался функциональный статус пациентов: среднее изменение BASFI к неделе 52 достигло $-2,2$ балла. Положительная динамика наблюдалась и при оценке подвижности осевого скелета по BASMI — этот индекс уменьшился в среднем на $0,77$ балла.

На фоне терапии нетакимабом отмечалось численное увеличение индекса оценки качества жизни EQ-5D-5L к 52-й неделе по сравнению с исходным значением: среднее изменение индекса составило $6,5$ балла [95% ДИ: $-0,00$ – $13,10$] ($p = 0,05$). При оценке работоспособности по индексу WPAI отмечено улучшение показателя по сравнению с показателями на момент начала терапии нетакимабом (рис. 8).

Таблица 3. Оценка эффективности через 12, 24 и 52 недели терапии

Показатели	Неделя 12 (N=130)	Неделя 24 (N=129)	Неделя 52 (N=112)
BASDAI < 2, n (%)	35 (26,9%)	44 (34,1%)	47 (42,0%)
BASDAI < 4, n (%)	80 (61,5%)	88 (68,2%)	84 (75,0%)
BASDAI 50, n (%)	45 (34,6%)	56 (43,4%)	62 (55,4%)
ASDAS-CRP < 1,3, n (%)	21 (16,2%)	22 (17,1%)	37 (33,0%)
ASDAS-CRP < 2,1, n (%)	59 (45,4%)	68 (52,7%)	73 (65,2%)
Среднее изменение индексов по сравнению с исходными значениями (балл), линейная смешанная модель [95% ДИ]			
Δ BASDAI	$-2,03^*$ [$-2,44$; $-1,61$]	$-2,39^*$ [$-2,8$; $-1,97$]	$-2,82^*$ [$-3,26$; $-2,39$]
Δ ASDAS-CRP	$-1,22^*$ [$-1,47$; $-0,98$]	$-1,29^*$ [$-1,54$; $-1,04$]	$-1,64^*$ [$-1,90$; $-1,38$]
Δ BASFI	$-1,29^*$ [$-1,79$; $-0,80$]	$-1,62^*$ [$-2,11$; $-1,12$]	$-2,20^*$ [$-2,72$; $-1,68$]
Δ BASMI	$-0,53$ [$-0,98$; $-0,08$]	$-0,65$ [$-1,10$; $-0,20$]	$-0,77^*$ [$-1,24$; $-0,30$]
Δ MASES	$-1,00^*$ [$-1,40$; $-0,60$]	$-1,20^*$ [$-1,70$; $-0,80$]	$-1,50^*$ [$-1,90$; $-1,00$]
Δ числа болезненных суставов	$-2,00^*$ [$-2,90$; $-1,20$]	$-1,90^*$ [$-2,80$; $-1,10$]	$-2,60^*$ [$-3,50$; $-1,70$]
Δ числа припухших суставов	$-1,00^*$ [$-1,30$; $-0,60$]	$-1,00^*$ [$-1,30$; $-0,60$]	$-1,10^*$ [$-1,50$; $-0,70$]
Δ ASAS-HI	$-2,40^*$ [$-3,10$; $-1,70$]	$-3,00^*$ [$-3,70$; $-2,30$]	$-3,40^*$ [$-4,10$; $-2,70$]
Δ CRP, мг/л	$-15,33^*$ [$-19,67$; $-10,98$]	$-16,47^*$ [$-20,79$; $-12,15$]	$-16,73^*$ [$-21,23$; $-12,23$]

Примечание: BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CRP – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом значений C-реактивного белка; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; * – $p < 0,001$, где p – значение для соответствующего коэффициента линейной смешанной модели, скорректированное на множественность сравнений по методу Холма; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society – Health Index

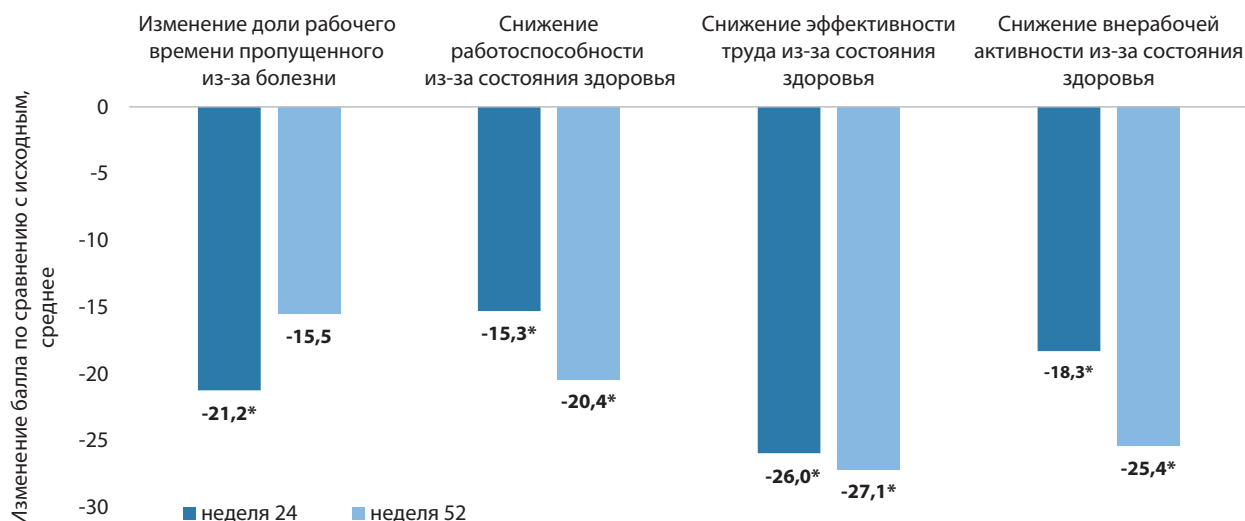


Рис. 8. Изменение индекса работоспособности WPAI по сравнению с исходными значениями: * – $p < 0,001$

Безопасность

Общее число пациентов, включенных в анализ безопасности, составило 137 человек. На протяжении анализируемого периода хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное, по мнению исследователя, с терапией, было зарегистрировано у 7 (5,1%) пациентов (табл. 4). На протяжении периода исследования было зарегистрировано 1 (0,7%) НЯ, отвечавшее критериям серьезности – обострение хронического колита. Летальных исходов не было.

В общей сложности в течение 52 недель исследования по причине НЯ натакимаб был отменен у 2 пациентов: у одного пациента диагностирован терминальный илеит и еще у одного – обострение хронического колита.

В рамках анализируемого периода НЯ, относящиеся к классу инфекций и инвазий и связанные или имеющие сомнительную причинно-следственную связь, по мнению исследователей, с терапией натакимабом, были представлены инфекциями дыхательных путей (назофарингит, новая коронавирусная инфекция COVID-19) и латентным туберкулезом. Латентная туберкулезная инфекция была зарегистрирована по результатам проведенного Диаскин-теста,

пациент был осмотрен врачом-фтизиатром, по рекомендации которого была назначена профилактическая терапия; терапия натакимабом при этом не прерывалась.

Обсуждение

Настоящее неинтервенционное наблюдательное исследование LIBRA продемонстрировало хорошее удержание на терапии натакимабом, а также его высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов с АС в течение года в условиях реальной клинической практики.

Удержание на терапии, или «выживаемость» терапии, является важным параметром, определяющим успешность длительного лечения пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями, в частности АС. Успех проводимой терапии не всегда зависит только от эффективности и безопасности лекарственного препарата: на этот показатель могут оказывать влияние количество альтернативных методов лечения, доступность терапии, предпочтения пациента и особенности системы здравоохранения.

В исследовании LIBRA подавляющее большинство пациентов продолжали терапию натакимабом к концу первого года. По данным реальной клинической практики, примерно 75–80% пациентов с АС остаются на терапии ГИБП к концу первого года лечения, при этом иФНО- α и иИЛ-17А (секукинумаб) демонстрируют схожие друг с другом показатели [14, 15]. Следует отметить, что, по данным когортных исследований и Европейских регистров, примерно 75% пациентов продолжают лечение секукинумабом в течение первого года [16, 17].

Две трети пациентов, включенных в исследование LIBRA, получали натакимаб в качестве первой линии биологической терапии, что указывает на активное использование иИЛ-17 в качестве первого ГИБП. Данный подход поддерживается российскими клиническими рекомендациями и обновленными в 2022 г. рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Международного общества по изучению спондилоартрита

Таблица 4. Общие показатели безопасности применения натакимаба

Параметры	N=137
Доля пациентов с нежелательными реакциями и нежелательными явлениями с сомнительной степенью связи с терапией, в том числе серьезными нежелательными явлениями, n (%)	7 (5,1%)
• COVID-19	2 (1,5%)
• назофарингит	1 (0,7%)
• латентная туберкулезная инфекция	1 (0,7%)
• алопеция	1 (0,7%)
• терминальный илеит	1 (0,7%)
• хронический колит обострение	1 (0,7%)

(EULAR/ASAS, European Alliance of Associations for Rheumatology/Assessment of SpondyloArthritis international Society) [4, 5]. Данные регистров демонстрируют более длительное удержание на терапии первым ГИБП по сравнению со вторым и последующими ГИБП [15]. В исследовании LIBRA 34% пациентов имели опыт лечения ГИБП до назначения нетакимаба, при этом удержание на терапии нетакимабом в этой группе не отличалось от группы ГИБП-наивных пациентов.

Согласно данным целого ряда публикаций, наиболее частой причиной отмены ГИБП у пациентов с АС является неэффективность препарата (первичная или вторичная — примерно в равных долях) [15]. Недостаточная эффективность нетакимаба послужила причиной отмены терапии только у 2 (1,5%) пациентов, по причине безопасности нетакимаб был отменен у 3 (2,2%) пациентов. Вторичная неэффективность биологических препаратов в ряде случаев может быть связана с формированием антилекарственных антител, частота образования которых зависит от наличия чужеродного белка в структуре молекулы лекарственного препарата. Нетакимаб является гуманизированным моноклональным антителом, при этом чужеродный белок представлен вариабельными участками тяжелых цепей иммуноглобулина ламы (VHH, variable heavy chain domain of a heavy chain antibody), который является низкоиммуногенным для человека [18]. Благодаря уникальной структуре молекулы, нетакимаб обладает низкой иммуногенностью, которая была продемонстрирована в ходе клинических исследований. Так, связывающие антитела к препарату в течение года терапии были обнаружены только у 0,5% пациентов с АС [8].

Оценка эффективности терапии в данном исследовании проводилась в соответствии с рекомендациями по оценке активности АС в рутинной практике. Необходимым условием для включения пациента в исследование было наличие ретроспективных данных об активности АС (значение индексов BASDAI и ASDAS). Следует отметить, что на момент начала терапии нетакимабом средние показатели индексов ASDAS и BASDAI соответствовали высокой активности АС. На фоне терапии нетакимабом отмечалось клинически значимое снижение индексов активности АС к 12-й неделе, что, согласно клиническим рекомендациям, позволяет констатировать эффективность проводимой терапии и возможность ее продолжения. Таким образом, в рамках реальной клинической практики была продемонстрирована высокая эффективность нетакимаба в отношении купирования клинических симптомов АС, снижения лабораторной активности и улучшения физического функционирования и работоспособности, сопоставимая с данными, полученными в ходе клинического исследования III фазы ASTERA [7, 8].

Одной из основных целей наблюдательного исследования является оценка безопасности препарата в условиях реальной клинической практики, подтверждение известного профиля и выявление новых сигналов по безопасности. На протяжении всего анализируемого периода исследования профиль безопасности нетакимаба соответствовал данным, полученным в ходе клинических исследований нетакимаба и других иИЛ-17.

Среди НЯ при применении ГИБП особый интерес представляют инфекции, в частности туберкулез. У одного пациента в ходе первого года исследования LIBRA при проведении повторного скрининга на туберкулез был выявлен

положительный диаскин-тест (диагноз активного туберкулеза не подтвержден) и назначено профилактическое лечение, на фоне которого пациент продолжал терапию нетакимабом. Случаев активного туберкулеза за анализируемый период исследования не наблюдалось. Известно, что на фоне терапии иИЛ-17 возможно развитие ВЗК. За анализируемый период были зарегистрированы один случай терминального илеита и один случай обострения хронического колита, послужившие поводом для отмены нетакимаба. Результаты исследования LIBRA еще раз подтверждают необходимость тщательной оценки рисков развития ВЗК при назначении этого класса препаратов [19]. В течение анализируемого периода исследования не было зарегистрировано ни одного случая кандидоза, увеита, герпетической инфекции и онкологических заболеваний.

Ограничением настоящего исследования было отсутствие строгого мониторинга данных, который не предусмотрен при проведении наблюдательных исследований, и этот факт должен учитываться при интерпретации данных. В соответствии с рутинной клинической практикой исследование подразумевало более низкую частоту визитов (3 и 6 месяцев) по сравнению с принятой в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В данном исследовании не оценивался ответ на терапию по критериям ASAS (основной критерий для оценки эффективности терапии при проведении РКИ) в связи с тем, что не все компоненты ASAS оцениваются в реальной клинической практике. Наконец, в рамках данного исследования не представлялось возможным и не планировалось оценивать влияние нетакимаба на структурное прогрессирование АС, т. к. в условиях реальной клинической практики в отличие от РКИ оценка рентгенологических изменений в позвоночнике по индексу mSASS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) не является обязательной.

Заключение

Исследование LIBRA описывает первые результаты применения нетакимаба у пациентов с АС в условиях реальной клинической практики. Нетакимаб продемонстрировал высокие показатели удержания на терапии, благоприятный профиль безопасности и устойчивую эффективность на протяжении первого года терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Дополнительная информация

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

Авторы Усачева Ю.В. и Мироненко О.В. являются сотрудниками компании АО БИОКАД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84-88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):84-88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Merino M, Braçe O, González-Domínguez A, Hidalgo-Vega A, Garrido-Cumbrera M, Gratacós J. Social economic costs of ankylosing spondylitis in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):357-364. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lycdc8
3. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):513-519. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
4. 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
5. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, Оттева ЭН, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474-484. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, Otteva EN, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of experts, All-Russian public organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
6. Эрдес Ш, Мазуров ВИ, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Лапшина СА, Зоннова ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17A 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
7. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17A, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376-386. [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes S, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376-386 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-376-386
8. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2020;14(4):39-49. [Mazurov VI, Erdes SF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
9. Erdes S, Mazurov V, Dubinina T, Gaydukova I, Kundzer A, Soroka N, et al. POS0928 Netakimab efficacy in anti-tnf-naïve and anti-tnf-experienced patients with active ankylosing spondylitis: Results of subanalysis of phase 3 ASTERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:726-727. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2209
10. Gaydukova I, Mazurov V, Erdes S, Dubinina T, Kundzer A, Soroka N, et al. OP0142 Netakimab reduces ankylosing spondylitis activity in patients with or without sacroiliitis on MRI: Results of subanalysis of phase 3 ASTERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:84. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2187
11. Mazurov VI, Dubinina TV, Erdes S, Lapshina SA, Soroka NF, Kunder EV, et al. Response to netakimab in radiographic axial spondyloarthritis patients with different baseline C-reactive protein, sacroiliitis evaluated by MRI and peripheral joint involvement status: A post-hoc analysis of the ASTERA study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(3):718-726. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ljqqqe
12. Акулова АИ, Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):351-355. [Akulova AI, Gaydukova IZ, Rebrov AP. Validation of the EQ-5D-5L version in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):351-355 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-351-355
13. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: Subgroup and interim analyses. *Lancet*. 2005;365(9471):1657-1661. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66516-6
14. Tian C, Shu J, Shao W, Zhou Z, Guo H, Wang J. Efficacy and safety of IL inhibitors, TNF- α inhibitors, and JAK inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2023;11(4):178. doi: 10.21037/atm-23-195
15. Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Biological treatment of ankylosing spondylitis: A nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
16. Gomez Vargas M, Muñoz L. MAB0772 Safety and survival analysis of secukinumab treatment in a cohort of rheumatic patients naïve to biological therapy. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1512.
17. Michelsen B, Lindström U, Codreanu C, Ciurea A, Zavada J, Loft AG, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: Routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD Open*. 2020;6(3):e001280. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001280
18. Arbabi-Ghahroudi M. Camelid single-domain antibodies: Historical perspective and future outlook. *Front Immunol*. 2017;8:1589. doi: 10.3389/fimmu.2017.01589
19. Caron B, Jouzeau JY, Miossec P, Petitpain N, Gillet P, Netter P, et al. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: A systematic literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(2):223-239. doi: 10.1080/14740338.2021.1960981

Эрдес Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Грабовецкая Ю.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
Давидьян С.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-8731>
Елифанова О.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3659-2646>
Кирюхина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1481-0595>
Маснева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-2130>
Меньшикова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>
Мироненко О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>
Никуленкова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>
Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
Полятика А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9287-3804>
Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Сизиков А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>
Тотров И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2044-6061>
Умнова И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-8954>
Усачева Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-7700>
Чудинов А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>

Синдром Шнитцлер – опыт диагностики, подходы к терапии, ведение пациентов по данным многоцентровой российской когорты

С.О. Салугина¹, А.В. Торгашина¹, Е.Ю. Борзова^{2,3}, В.В. Рамеев², В.Р. Городецкий¹, Е.С. Федоров¹, Н.В. Муравьева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³Niigata University 950-2181, Japan, Niigata, Nishi-ku, 8050 Ikarashi 2-no-cho

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
³Niigata University 950-2181, Japan, Niigata, Nishi-ku, 8050 Ikarashi 2-no-cho

Контакты: Салугина Светлана Олеговна, rafon1@yandex.ru
Contacts: Svetlana Salugina, rafon1@yandex.ru

Поступила 07.07.2023
Принята 18.09.2023

Цель исследования — представить опыт диагностики, ведения, терапии ингибиторами интерлейкина (иИЛ) 1 пациентов с синдромом Шнитцлер (СШц) по данным многоцентровой российской когорты.
Материал и методы. В наблюдательное исследование за 10-летний период (2012–2022 гг.) из двух центров (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России) включено 17 пациентов с СШц, которые поступали в стационар или наблюдались амбулаторно, среди них 8 женщин и 9 мужчин. Диагноз у всех соответствовал Страсбургским диагностическим критериям.
Результаты. Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 25 до 81 года (медиана — 53 [46; 56] года), возраст дебюта болезни — от 20 до 72 лет (медиана — 46 [39; 54] лет), длительность заболевания до постановки диагноза — от 1 до 35 лет, у 3 больных она превышала 10 лет, у остальных составляла от 1 до 8 лет (медиана — 6,5 [3; 6] лет). Всем пациентам на догоспитальном этапе были исключены инфекционные и лимфопролиферативные заболевания, моногенные аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — CAPS, TRAPS, HIDS. У всех направляющим диагнозом была болезнь Стилла взрослых (БСВ). Клинические проявления заболевания у всех пациентов включали: утомляемость, вялость, усталость, уртикарные кожные высыпания и лихорадочный синдром; в 6 (35,3%) случаях высыпания сопровождалось зудом. Оссальгии выявлены у 12 (70,6%), артралгии — у 16 (94,1%), артрит — у 9 (52,9%), миалгии — у 7 (41,2%), потеря веса — у 4 (23,5%), лимфаденопатия — у 6 (35,3%), увеличение печени — у 6 (35,3%), перикардит — у 4 (23,5%), ангиоотеки — у 6 (35,3%), покраснение и сухость в глазах — у 3 (17,6%), боли в горле — у 2 (11,8%), боли в животе — у 1 (5,9%), дистальная полинейропатия — у 2 (11,8%), парестезии — у 1 (5,9%), хондрит ушных раковин — у 1 (5,9%) больного. Моноклональная гаммапатия выявлялась в 100% случаев с уровнем секреции 2,9–15,1 г/л: IgMκ ($n=10$; 64,7%), реже — IgMλ ($n=2$), IgGκ ($n=2$), IgGλ ($n=1$), IgAλ ($n=1$). Белок Бен-Джонса не выявлен ни у одного. У всех пациентов отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ). 16 (94,1%) пациентов до включения в исследование получали глюкокортикостероиды (ГК) с временным эффектом и его ускользанием при снижении дозы или отмене, 7 — базисные противовоспалительные препараты, включая метотрексат ($n=5$), гидроксихлорохин ($n=2$), циклофосфамид ($n=1$); все применяли нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные препараты, генно-инженерные биологические препараты, включая анти-В-клеточный препарат ритуксимаб ($n=1$), моноклональные антитела к IgE — омализумаб ($n=2$; 1 — без эффекта, 1 — частичный эффект), иИЛ-1 канакинумаб ($n=10$; 58,8%) подкожно 1 раз в 8 недель, анакинру ($n=4$; 23,5%) подкожно ежедневно. Длительность применения анакинры, которая назначалась в тестовом режиме, варьировала от 1 недели до 2,5 месяцев с дальнейшим переключением на канакинумаб у 3 пациентов. Длительность использования канакинумаба к моменту анализа колебалась от 7 месяцев до 8 лет. На фоне лечения иИЛ-1 у 10 из 11 больных (90,9%) получен полный ответ со стороны клинических проявлений заболевания, а также снижение СОЭ и уровня СРБ в течение нескольких дней. У 1 пациентки на введение анакинры получен частичный ответ, а при переходе на канакинумаб эффект от лечения был окончательно утерян. Одна пациентка получала иИЛ-6 в течение 8 месяцев с неполным эффектом и переходом на анакинру с положительной динамикой. Таким образом, изначально анакинра была назначена 4 пациентам и заменена на канакинумаб у 2 из них; канакинумаб как первый препарат начали получать 7 пациентов. Лечение анакинрой было продолжено у 2, канакинумабом — у 9 больных. У 1 пациента ввиду стойкого отсутствия рецидивов интервал между введениями канакинумаба был увеличен до 5 месяцев без признаков реактивации, однако в последующем на фоне стресса и рецидивов заболевания интервалы были сокращены до 4 месяцев. У этого же пациента на фоне лечения родился здоровый ребенок. Переносимость терапии у всех пациентов была удовлетворительной, серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение. СШц — редкое мультифакториальное/не моногенное АВЗ, которое необходимо дифференцировать с рядом ревматических заболеваний и других АВЗ. Дебют во взрослом возрасте, наличие рецидивирующих уртикарных высыпаний в сочетании с лихорадкой и другими проявлениями системного воспалительного ответа являются показанием для обследования на моноклональную секрецию. Применение иИЛ-1 короткого или длительного действия является высокоэффективным и безопасным методом лечения таких пациентов.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, синдром Шнитцлер, моноклональная гаммапатия, терапия, ингибиторы ИЛ-1, канакинумаб, анакинра
Для цитирования: Салугина СО, Торгашина АВ, Борзова ЕЮ, Рамеев ВВ, Городецкий ВР, Федоров ЕС, Муравьева НВ. Синдром Шнитцлер — опыт диагностики, подходы к терапии, ведение пациентов по данным многоцентровой российской когорты. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):711–722.

SCHNITZLER'S SYNDROME – DIAGNOSTIC EXPERIENCE, APPROACHES TO THERAPY, PATIENT MANAGEMENT ACCORDING TO A MULTICENTER RUSSIAN COHORT

Svetlana O. Salugina¹, Anna V. Torgashina¹, Elena Yu. Borzova^{2,3}, Vilen V. Rameev², Vadim R. Gorodetskiy¹, Evgeny S. Fedorov¹, Natalia V. Muravyeva¹

The aim – to present the experience of diagnosis, management, and therapy with IL-1 inhibitors in patients with Schnitzler's syndrome (SchS) according to a multicenter Russian cohort.

Materials and methods. In an observational retrospective study for a 10-year period (2012–2022), 17 patients with SchS who were admitted to the hospital or were observed on an outpatient basis, among them 8 women, 9 men, were included in the study. The diagnosis of all corresponded to the Strasbourg diagnostic criteria.

Results. The age of patients ranged from 25 to 81 years (Me 53 [46; 56] years). The age at the time of the onset of the disease ranged from 20 to 72 years (Me 46 [39; 54] years), the duration of the disease before diagnosis ranged from 1 to 35 years (Me 6.5 [3; 6] years), in 3 it exceeded 10 years, in the rest it ranged from 1 to 8 years. Infectious and lymphoproliferative diseases, monogenic AIDS (CAPS, TRAPS, HIDS) were excluded from all patients at the prehospital stage. The guiding diagnosis for all was Still's disease in adults. Clinical manifestations of the disease included: fatigue, lethargy, fatigue, rash and fever in all, skin elements were urticarial in all, accompanied by itching in 6 (37.5%). Bone pain had 12 (70.6%), arthralgia – 16 (94.1%), arthritis – 9 (52.9%), myalgia – 7 (41.2%), weight loss in 4 (23.5%). Lymphadenopathy (6), enlarged liver (6), pericarditis (4), angioedema (6), redness and dryness in the eyes (3), sore throat (2), abdominal pain (1), distal polyneuropathy (2), paraesthesia (1), chondritis of the auricles were less common (1). Monoclonal gammopathy was detected in all with a secretion level of 2.9–15.1 g/l: IgMκ ($n=10$ (64.7%)), less often IgMλ ($n=2$), IgGκ ($n=2$), IgGλ ($n=1$), IgAλ ($n=1$). Ben-Jones protein was not detected in any of them. All patients had an increase in the level of ESR, CRP. 16 patients before inclusion in the study received GC (94.1%) with a temporary effect and its escape with dose reduction or cancellation, DMARD – 7, among them methotrexate (5), hydroxychloroquine (2), cyclophosphamide (1), also NSAIDs and antihistamines in all, biological drugs: anti-B-cell the drug rituximab (1), monoclonal AT to IgE – omalizumab in 2 (1 – without effect, 1 – partial effect). 11 patients were prescribed IL-1: canakinumab – 9 (52.9%) subcutaneously once every 8 weeks, anakinra – 4 (23.5%) subcutaneously daily. The duration of taking anakinra, which was prescribed in the test mode, ranged from 1 week to 2.5 months with a further switch to canakinumab in 3. The duration of taking canakinumab at the time of analysis ranged from 7 months to 8 years. Against the background of treatment with IL-1, 10 out of 11 (90.9%) received a complete response from the clinical manifestations of the disease and a decrease in the level of ESR and CRP within a few days. In 1 patient, a partial response was received to the administration of anakinra, and when switching to canakinumab, the effect of treatment was finally lost. 1 patient received IL-6 for 8 months with incomplete effect and transition to IL-1 with positive dynamics. In 1 patient, due to the persistent absence of relapses, the interval between canakinumab injections was increased to 5 months without signs of reactivation, but subsequently, against the background of stress and relapses of the disease, the intervals were reduced to 4 months. A healthy child was born in the same patient on the background of treatment. The tolerability of therapy was satisfactory in all patients, no SAE was noted.

Conclusion. SchS is a rare multifactorial/non-monogenic AID that needs to be differentiated from a number of rheumatic diseases and other AIDS. The onset in adulthood, the presence of recurrent urticarial rashes in combination with fever and other manifestations of a systemic inflammatory response are indications for examination for monoclonal secretion. The use of short- or long-acting IL-1 is a highly effective and safe option in the treatment of such patients.

Key words: auto-inflammatory diseases, Schnitzler's syndrome, monoclonal gammopathy, therapy, IL-1 inhibitors, canakinumab, anakinra

For citation: Salugina SO, Torgashina AV, Borzova EYu, Rameev VV, Gorodetskiy VR, Fedorov ES, Muravyeva NV. Schnitzler's syndrome – diagnostic experience, approaches to therapy, patient management according to a multicenter Russian cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):711–722 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-711-722

Изучение аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) в мире активно продолжается и касается не только наиболее распространенных моногенных АВЗ (мАВЗ), таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes), синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome), семейная средиземноморская лихорадка (FMF, familial mediterranean fever), синдром гипериммуноглобулинемии D/гипер-IgD синдром/синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS/MKD), но и менее часто встречающихся мультифакториальных нозологий [1–3]. Синдром Шнитцлер (СШц) – редкое АВЗ мультифакториальной/немоногенной природы с дебютом во взрослом возрасте, характеризующееся рецидивирующими уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммапатией, а также другими проявлениями системного воспалительного ответа (лихорадкой, мышечной/суставной/костными болями, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ)) [1–11]. Дифференциальный диагноз включает ряд заболеваний, в том числе болезнь Стилла взрослых (БСВ), CAPS и другие, которые также относятся к АВЗ и, как и СШц, включены в их классификацию [12].

Пациенты с этими заболеваниями нередко госпитализируются в ревматологический стационар, поскольку имеют много общего в клинической и лабораторной картине (табл. 1) [13].

Согласно Страсбургским критериям, для постановки диагноза СШц необходимо наличие двух основных признаков: персистирующих высыпаний по типу крапивницы и моноклональной гаммапатии, преимущественно IgMκ, и двух или трех дополнительных критериев (табл. 2) [6, 14–16].

Кроме того, могут присутствовать общеконституциональные симптомы (лихорадка, утомляемость, потеря веса и др.), лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и другие редкие проявления [4, 6, 11, 15–17]. У пациентов с СШц, особенно с течением времени, нарастает риск развития онкогематологической патологии – макроглобулинемии Вальденстрема (встречается в 15–20% случаев), а также АА-амилоидоза – у небольшой части больных (3%) [4, 6, 7, 18, 19].

Ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 1 (анакинра, канакинумаб) не имеют зарегистрированного показания для СШц, однако показали высокую эффективность и хорошую переносимость у этих больных по данным немногочисленных многоцентровых исследований и практического опыта [13, 20–33].

Таблица 1. Сравнение основных симптомов при синдроме Шнитцлер, болезни Стилла взрослых, CAPS [13]

Симптомы	Синдром Шнитцлер	Болезнь Стилла взрослых	CAPS
Возраст	>50 лет	15–26 и 36–46 лет	Детский
Лихорадка	Да	Да	Да
Боли в горле	Нет	Да	Нет
Кожная сыпь	Уртикария	Пятнистые, лососевого цвета	Уртикария
Кожная биопсия	Нейтрофильное воспаление	Нейтрофильное воспаление	Нейтрофильное воспаление
Суставы и кости	Боли в костях	Артралгии/артрит	Боли в костях, артралгии, транзиторный артрит
СРБ	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Ферритин	↑	↑↑↑	↑
Лейкоцитоз с нейтрофилезом	Типично >80% нейтрофилов	Типично >80% нейтрофилов	Возможно, во время обострения
Щелочная фосфатаза	↑↑	Нет данных	Нет данных
Сцинтиграфия скелета	Усиление костного метаболизма	Нет данных	Нет данных
Парапротеинемия	Всегда	Отсутствует	Отсутствует
ГК	Нет ответа	Да	Нет ответа
БПВП	Нет ответа	Да	Нет ответа
ИЛ-1 ингибиторы	Эффективны (90%)	Эффективны	Эффективны
ИЛ-6 ингибиторы	Могут быть эффективны	Эффективны	Могут быть эффективны
Осложнения	Лимфопролиферация АА-амилоидоз	САМ Суставные изменения Редко АА-амилоидоз	АА-амилоидоз
Генетика	Полигенное Описан мозаицизм	Полигенное	Моногенное (АД, <i>NLRP3</i> ген)

Примечание: CAPS – криопирин-ассоциированные периодические синдромы (*cryopyrin-associated periodic syndromes*); СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ИЛ – интерлейкин; САМ – синдром активации макрофагов

Таблица 2. Страсбургские диагностические критерии синдрома Шнитцлер [6, 14–16]

Обязательные критерии	Хронические уртикарные высыпания
	Моноклональная IgM- или IgG-гаммапатия
Малые критерии	Рецидивирующая лихорадка
	Нарушение процессов ремоделирования костной ткани с болями и без
	Нейтрофильная инфильтрация кожи в биоптате
	Лейкоцитоз (нейтрофилез) >10000/мм ³ и/или ↑ СРБ>30 мг/л
Определенный диагноз: 2 обязательных + как минимум 2 малых (IgM) или 3 малых (IgG)	
Вероятный диагноз: 2 обязательных + как минимум 1 малый (IgM) или 2 малых (IgG)	

Впервые пациентов с СШц в 1974 г. описала французский дерматолог L. Schnitzler [34], чьим именем и было названо данное заболевание. Позднее были опубликованы описания случаев, материалы наблюдений малочисленных групп [4, 6, 8, 13, 32–38], а также больших когортных исследований с числом пациентов от 20–30 до более 200 [4, 6, 11, 16, 38–41]. В настоящее время в мире известно примерно о 300–350 больных с СШц [6, 11, 16, 36], что дает основание отнести его к орфанным заболеваниям. Страдают преимущественно жители Западной Европы. Однако имеются описания случаев СШц в китайской популяции, Кореи, Австралии, США и Японии [8, 13, 36, 40, 41]. В России данное заболевание изучается не так давно, описаний в литературе мало [32, 42]. В реальной практике такие пациенты редки, что отчасти связано с гиподиагностикой, обусловленной недостаточной информированностью врачей об этом заболевании. Также на задержку диагноза может влиять тот факт, что формирование полной картины,

в том числе выявление моноклональной секреции, может быть отсрочено.

Патогенез СШц до конца не изучен. Одна из ранних гипотез предполагала отложение IgM-парапротеина, приводящее к образованию иммунных комплексов и активации каскада комплемента, что лежит в основе кожных проявлений СШц. Другие механизмы связаны с неконтролируемой активацией интерлейкина (ИЛ) 1α [34]; кроме ИЛ-1, также могут быть задействованы и другие цитокины (ИЛ-6, ИЛ-17). Активно обсуждаются и в настоящее время не вызывают сомнений аутовоспалительные механизмы развития болезни [13, 35, 44, 45]. СШц присутствует в различных классификациях АВЗ как представитель мультифакториальных (полигенных) АВЗ с поздним началом [12]. Взаимоотношения системного воспаления и моноклонального компонента до конца не установлены. Пока нет объяснения и тому факту, что на фоне эффективной таргетной терапии уровень секреции практически не меняется.

Диагностика СШц затруднена. Наличие ярко выраженной картины системного воспаления, проявляющегося как типичными клиническими признаками, так и лабораторными острофазовыми маркерами, обуславливает его сходство с рядом воспалительных заболеваний и требует, согласно общепринятому алгоритму, проведения тщательной дифференциальной диагностики для исключения различных инфекционных, неопластических и других заболеваний, в том числе ревматических. Кроме того, и в рамках большого спектра мАВЗ порой бывает трудно отличить одно от другого. Это касается в первую очередь группы CAPS (см. табл. 1) [13], клиничко-лабораторная картина при которых имеет большие сходства с СШц. Трудности дифференциального диагноза приводят к ошибочной диагностике таких нозологий, как БСВ, CAPS, системная красная волчанка (СКВ), и других ревматических и неревматических заболеваний, например, хронической рецидивирующей спонтанной крапивницы, гипокплементарного уртикарного васкулита.

Цель исследования — представить опыт диагностики, ведения, терапии ингибиторами интерлейкина 1 пациентов с синдромом Шнитцлер по данным многоцентровой российской когорты.

Материал и методы

В наблюдательное исследование включались пациенты с диагнозом СШц, соответствующие Страсбургским диагностическим критериям [6, 14–16], которые поступали в ревматологический стационар или наблюдались амбулаторно. В качестве таргетной терапии пациентам назначались

и ИЛ-1: анакинра 100 мг в сутки подкожно ежедневно и/или канакинумаб 150 мг 1 раз в 8 недель подкожно. Решение о проведении лечения и ИЛ-1 принималось на комиссии по назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или на консилиуме. Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и публикацию фотографий.

Результаты

За 10-летний период (2012–2022 гг.) из двух центров (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России) в исследование включено 17 пациентов с СШц, среди них 8 женщин и 9 мужчин в возрасте от 25 до 81 года (медиана — 53 [46; 56] года). Возраст на момент дебюта болезни варьировал от 20 до 72 лет (медиана — 46 [39; 54] лет), длительность заболевания — от 1 до 35 лет (медиана — 6,5 [3; 6] лет), у 3 пациентов она превышала 10 лет, у остальных колебалась от 1 до 8 лет. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 3.

Всем пациентам на догоспитальном этапе были исключены инфекционные и лимфопролиферативные заболевания; 9 пациентам проведена трепанобиопсия или костно-мозговая пункция (КМП), 5 — скintiграфия или позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ). У 9 пациентов проведено генетическое тестирование на мутации в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK*, что позволило исключить основные мАВЗ (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD). Большинство больных наблюдались аллергологами-иммунологами, дерматологами, гематологами,

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики, терапия пациентов с синдромом Шнитцлер

Пациенты	Пол	Возраст, лет	Сыпь	Лихорадка	Утомляемость	Артралгии	Артрит	Оссалгии	Моноклональная гаммапатия (г/л)				ГК	БПВП	Канакинумаб	Анакинра
									IgMκ	IgMλ	IgGκ	IgGλ				
1	М	44	+	+	+	+	–	+	7,1–5,2	–	–	–	+	+	+	–
2	М	50	+	+	+	+	–	–	–	6,4	–	–	+	–	–	–
3	Ж	32	+	+	+	+	+	+	4,7–7,8	–	–	–	+	+	+	–
4	М	56	+	+	+	+	+	+	7,6	1,36	–	–	+	+	+	+
5	Ж	68	+	+	+	+	–	+	–	–	5,1	–	+	+	+	+
6	Ж	81	+	+	+	+	+	+	9,1–11,2	–	–	–	+	–	+	–
7	Ж	25	+	+	+	+	+	+	–	–	–	10,7	+	+	+	+
8	М	56	+	+	+	+	–	+	4,3	–	–	–	+	+	+	–
9	Ж	45	+	+	+	+	–	+	15,1	–	–	–	+	–	–	–
10	М	50	+	+	+	–	–	+	5,1	–	–	–	+	–	–	–
11	М	70	+	+	+	+	–	+	5	–	–	–	+	–	–	–
12	Ж	53	+	+	+	+	+	+	–	–	13,5–14,3	–	+	–	–	–
13	М	53	+	+	+	+	+	–	9	–	–	–	–	–	+	–
14	М	53	+	+	+	+	+	+	7,7	–	–	–	+	–	+	–
15	М	47	+	+	+	+	+	–	–	–	–	9 (IgAλ)	+	+	–	–
16	Ж	55	+	+	+	+	–	–	2,9–6,6	–	–	–	+	–	+	–
17	Ж	55	+	+	+	+	+	–	10	–	–	–	+	–	–	+

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

реже — ревматологами, преимущественно с диагнозом хроническая идиопатическая спонтанная крапивница, уртикарный васкулит. Направительным диагнозом при поступлении в ревматологический стационар у всех была БСВ. У 15 пациентов симптоматика соответствовала определенному диагнозу СШц, у 2 — вероятному [6, 14–16]. У всех больных наблюдалась уртикарная сыпь и лихорадка

(рис. 1), в единичных случаях встречались эритематозные, пятнисто-папулезные высыпания у 2 — узловатая эритема (рис. 2). Кожные высыпания были первым проявлением заболевания практически у всех больных. Только в одном случае в дебюте доминировала лимфаденопатия. Сыпь сопровождалась умеренным и непостоянным зудом у 6 (35,3%) больных.



А



Б



В



Г



Д



Е



Ж



З



И

Рис. 1. Уртикарные высыпания у пациентов с синдромом Шнитцлер: А, Б, В — пациент № 1; Г, Д — пациент № 5; Е, Ж — пациент № 8; З, И — пациент № 3



Рис. 2. Уртикарные (А), эритематозные (Б) высыпания, (В) узловатая эритема у пациентки № 16

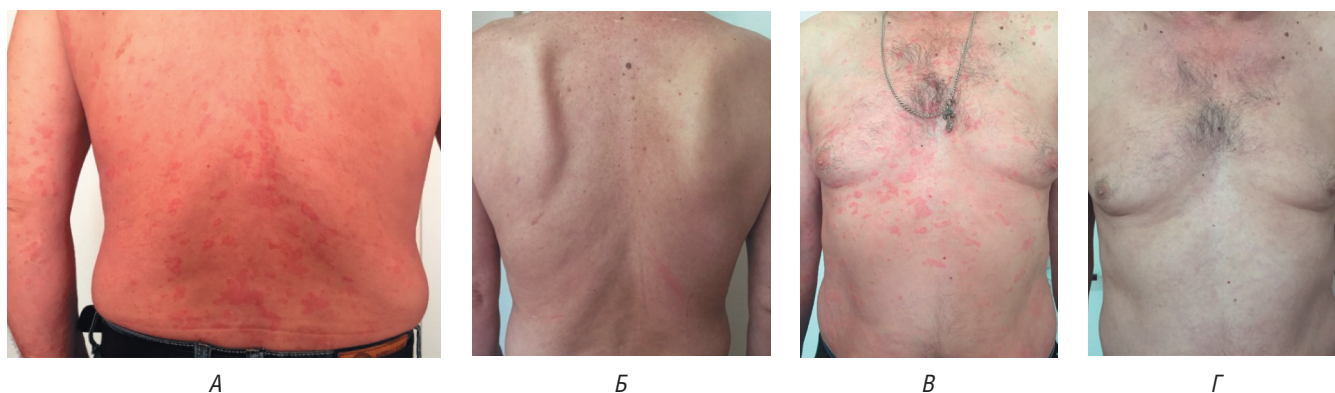


Рис. 3. Динамика кожных высыпаний на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 1 у пациента № 4: А, В – до лечения; Б, Г – на фоне терапии

Все больные жаловались на утомляемость, вялость, усталость; снижение веса наблюдалось в 4 (23,5%) случаях. У 12 (70,6%) пациентов отмечались оссалгии, у 16 (94,1%) – артралгии, у 9 (52,9%) – артрит, у 7 (41,2%) – миалгии, у 6 (35,3%) – лимфаденопатия с поражением разных групп лимфоузлов, в том числе средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, у 6 (35,3%) – увеличение печени, у 4 (23,5%) – перикардит, у 6 (35,3%) – ангиоотеки, у 3 (17,6%) – покраснение и сухость в глазах, у 2 (11,8%) – боли в горле, у 1 (5,9%) – боли в животе, у 2 (11,8%) – дистальная полинейропатия, у 1 (5,9%) – парестезии, у 1 (5,9%) – хондрит ушных раковин. Повышение уровня острофазовых маркеров воспаления выявлялось у всех больных (СОЭ варьировала от 28 до 140 мм/ч, уровень СРБ – от 29 до 369 мг/л). Концентрация ферритина исследовалась не у всех, в большинстве случаев не превышала норму и достигала максимальных значений (701–845 мкг/л при норме 20–150 мкг/л) у 2 пациентов в разгар обострения. Уровень компонентов комплемента и IgE оставался в пределах нормы. У 11 пациентов повышалось содержание IgM. У всех больных выявлялась моноклональная гаммапатия с уровнем секреции 2,9–15,1 г/л: преимущественно IgMk ($n=10$; 64,7%), реже – IgMλ ($n=2$), IgGk ($n=2$), IgGλ ($n=1$), IgAλ ($n=1$) (табл. 3). Белок Бен-Джонса ни у одного пациента не выявлен.

У 7 больных выполнена биопсия кожи, выявлялись следующие изменения: периваскулярная инфильтрация из малых лимфоцитов и плазматических клеток, единичные тучные клетки (пациент № 10); мелкие периваскуляр-

ные инфильтраты из лимфоидных клеток (гранулоциты, гистиоциты) с формированием васкулитов (пациенты № 2, 11), мелкие лимфоидные клетки с примесью эозинофилов и нейтрофилов (пациент № 2); лейкоцитокластический васкулит (пациент № 2); реактивные изменения (пациент № 12). Единичным больным выполнялась биопсия лимфоузлов, которая демонстрировала при иммуногистохимическом исследовании реактивные изменения, поликлональную лимфоидную гиперплазию.

16 (94,1%) пациентов до включения в исследование получали глюкокортикоиды (ГК) от 20 до 30 мг в сутки в пересчете на преднизолон с временным эффектом и его ускользанием при снижении дозы или отмене, 7 больных – базисные противовоспалительные препараты, включая метотрексат ($n=5$), гидроксихлорохин ($n=2$), циклофосфамид ($n=1$). У всех применялись нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные препараты, ГИБП. Анти-В-клеточный препарат ритуксимаб получал 1 больной, моноклональные антитела к IgE омализумаб – 2 пациента (1 – без эффекта, 1 – с неполным ответом).

11 больным назначены иИЛ-1: канакинумаб ($n=10$; 58,8%), анакинра ($n=4$; 23,5%). Длительность применения анакинры, которая назначалась в тестовом режиме, варьировала от 1 недели до 2,5 месяцев с дальнейшим переключением на канакинумаб у 3 пациентов. Длительность применения канакинумаба к моменту анализа составляла от 7 месяцев до 8 лет. На фоне лечения иИЛ-1 у 10 из 11 (90,9%) больных получен полный ответ со стороны клинических проявлений заболевания, в первую очередь



Рис. 4. Кожные высыпания у пациентки № 6: А, Б – до лечения; В – на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 1

отмечалось исчезновение лихорадки и сыпи (рис. 3, 4) в течение нескольких дней, а также быстрое снижение СОЭ и уровня СРБ (за время одной госпитализации). Следует отметить, что у всех больных на фоне лечения иИЛ-1 уровень моноклональной секреции практически не менялся. Только у одной больной с IgGκ на фоне клинико-лабораторного благополучия отмечено его повышение с 5,1 до 26 г/л, что послужило поводом для тщательного динамического обследования на предмет развития опухолевого процесса, который, однако, выявлен не был.

У 3 пациентов (№ 4, 5, 7) после получения хорошего ответа анакинры была заменена на канакинумаб с сохранением положительной динамики у 2 из них. У пациентки № 7 на введение анакинры получен частичный ответ, а при переходе на канакинумаб эффект от лечения был окончательно утерян. У пациентки № 16 ввиду отсутствия возможности продолжения терапии канакинумабом в регионе он был заменен на иИЛ-6 тоцилизумаб (получала в течение 8 месяцев). Удалось добиться нормализации лабораторных показателей воспалительной активности. Однако кожные высыпания, другие клинические проявления воспалительного процесса и общеконституциональные симптомы сохранялись, в связи с чем была возобновлена терапия иИЛ-1 анакинрой.

Таким образом, изначально анакинра была назначена 4 пациентам с переводом на канакинумаб в 2 случаях; канакинумаб как первый препарат начали получать 7 больных. Продолжили терапию анакинрой 2 пациента, канакинумабом – 9. У пациента № 1 ввиду стойкого отсутствия рецидивов интервал между введениями канакинумаба был увеличен до 5 месяцев без признаков реактивации, однако в последующем на фоне стрессов, связанных с трудовой деятельностью, и рецидивов заболевания интервалы были сокращены до 4 месяцев [32]. У этого же пациента на фоне лечения был зачат и родился здоровый ребенок. Переносимость терапии у всех пациентов была удовлетворительной, серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

СШц – редкое АВЗ мультифакториальной природы с началом во взрослом возрасте, с которым в своей практике могут встретиться врачи разных специальностей,

в том числе ревматологи, аллергологи-иммунологи, дерматологи, гематологи, нефрологи и др. Поводом для этого являются характерные неспецифические клинические и лабораторные воспалительные проявления, а также моноклональная гаммапатия. Имеются определенные трудности в оценке истинной распространенности СШц в мире и в России, поскольку такие больные могут скрываться под маской многих заболеваний, в том числе среди различных видов уртикарного васкулита и крапивницы, моноклональной гаммапатии неясной значимости (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance), пока диагноз не будет поставлен [40]. На это уходят иногда годы и даже десятилетия. По данным European Medicines Agency (EMA/COMP/43641/2014 от 23.09.2014), распространенность СШц составляет ~0,02 случая на 10 000 человек; по данным литературы известно о 320 случаях СШц [1, 11, 16, 37, 40]. Наибольшее число пациентов описано в США ($n=79$), Франции ($n=66$), а также в Германии ($n=29$), Италии ($n=18$), Испании ($n=13$), Нидерландах ($n=12$), имеются отдельные описания в Китае и Корее [11, 37, 38, 39, 41]. Большая когорта изучена в Японии (35 пациентов за 28 лет) [42]. По расчетным данным, больных СШц в возрасте старше 50 лет в Российской Федерации может быть около 130, а в возрасте старше 18 лет – более 200. Однако в реальной практике сведений о таком количестве пациентов нет. Мы наблюдали 17 больных, что представляет довольно большой группой для такого редкого заболевания и соответствует числу больных в некоторых европейских странах [38]. Данные литературы немногочисленны и представлены в основном зарубежными публикациями. В таблице 4 суммирован сравнительный анализ пациентов из различных исследований, в том числе из нашей когорты.

Предполагается, что выявление больных СШц возможно также среди пациентов с моноклональной IgM-гаммапатией неясного значения (MGUS) и с хронической уртикарией [40]. Так, по данным C.Q. Chu [41], среди 4103 пациентов с IgM MGUS и 8439 пациентов с хронической уртикарией было идентифицировано 46 больных СШц, в группе MGUS их число составило 1,5% [40, 46].

Соотношение мужчин и женщин в нашей когорте было примерно равным (1,2:1), что соответствует данным литературы [37, 40]. Из публикаций известно, что возраст дебюта составил в среднем 51 год, единичные больные

Таблица 4. Клинико-лабораторные признаки у пациентов с синдромом Шнитцлер по данным когортных исследований [4, 9, 15, 16, 38, 39] и собственные наблюдения

Признаки	de Koning H.D., 2014 [39]	Cusdorf L. и соавт., 2017 [15]	Rowczenio D.M. и соавт., 2018 [40]	Crisafulli F., 2020 [53]	Krause K. и соавт., 2020 [16]	Darrieutort-Lafitte C. и соавт., 2020 [4]	Vanderschueren S. и соавт., 2017 [9]	Собственные данные
Число случаев	281	42	21	24	20	25	11	17
Возраст начала (лет)	Me=51	Me=56	Me=58	Me=56,5	–	Me=63	Me=55	Me=46 [39; 54]
Сыпь	281 (100)	42 (100)	21 (100)	24 (100)	20 (100)	25 (100)	11 (100)	17 (100)
Зуд	58 (21)	–	–	17 (71)	–	–	–	6 (35,3)
Лихорадка	203 (72)	36 (86)	21 (100)	23 (96)	9 (45)	15 (63)	9 (82)	17 (100)
Суставные/костные боли	155 (55)	16 (38)	21 (100)	–	20 (100)	18 (75)	10 (91)	16 (94,1)
Гепатоспленомегалия	41 (15)	5 (12)	–	–	–	–	1 (10)	6 (35,3)
Артралгии/артрит	192 (68)	–	–	20 (83)	–	–	–	16/9
Боли в костях	155 (55)	–	–	8 (33)	–	–	–	12 (70,6)
Потеря веса	45 (16)	–	(47)	9 (38)	–	14 (58)	–	4 (23,5)
Лимфаденопатия	72 (26)	16 (38)	5 (24)	7 (29)	–	7 (29)	7 (64)	6 (35,3)
Нейропатия	20 (7)	–	–	4 (17)	–	–	–	3 (17,6)
Повышение СОЭ/СРБ	174/179 (97)	36 (86)	–	24 (100)	–	25 (100)	11 (100)	17 (100)
Лейкоцитоз	115/153 (75)	18 (56,3)	–	17 (71)	–	–	–	11 (64,7)
Анемия	62/98 (63)	–	–	9 (38)	–	14 (56)	–	9 (52,9)
Гаммопатия	281 (100)	42 (100)	20 (95)	24 (100)	–	24 (100)	11 (100)	17 (100)
IgMκ	222 (79)	32 (76,2)	18(86)	12/22 (55)	14 (70)	19 (76)	–	10 (64,7)
IgMλ	22 (8)	–	–	1/22 (5)	1 (5)	1 (4)	–	2 (11,8)
IgGκ	13 (5)	–	–	6/22 (27)	2 (10)	1 (4)	–	2 (11,8)
IgGλ	4 (1)	–	–	5/22 (23)	2 (10)	2 (8)	–	1 (5,9)
Белок Бен-Джонса	14/62 (23)	–	–	6/23 (26)	–	–	–	0

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

заболевали до 35 лет, известен даже случай появления симптомов у 1 пациента в 13-летнем возрасте [11, 17]. По нашим данным, медиана возраста дебюта была 46 лет, ни в одном случае СШц не дебютировал в детском возрасте, у 14 (82,4%) больных возраст дебюта был старше 18, но моложе 60 лет, только у 3 больных начало симптомов пришлось на возраст старше 60 лет (максимально – 72 года).

Задержка диагноза, по данным литературы, составила от 2,6 до 20 лет [15, 31]. В нашем исследовании она соответствовала длительности заболевания и варьировала от 1 до 35 лет (медиана – 6,5 [3; 6] лет). Несмотря на длительный срок до постановки диагноза у 3 наших пациентов (от 12 до 35 лет), в последние годы задержка диагноза уже не превышала 1–3 года, что свидетельствует о большей узнаваемости этого редкого заболевания. Отсрочка диагноза связана с недостаточной осведомленностью об этой редкой патологии, однако не следует забывать, что и формирование полного симптомокомплекса болезни может растягиваться на годы. Как правило, первым и основным признаком являлись рецидивирующие уртикарии, как у большинства наших больных, а другие симптомы присоединялись

с течением времени. У одной пациентки заболевание началось с лимфаденопатии, а впоследствии появились другие признаки. Особенностью данной пациентки было также наличие моноклона, представленного IgGκ; в процессе динамического наблюдения отмечено нарастание уровня секреции более 20 г/л, однако проведенное комплексное обследование не подтвердило факта развития какого-либо лимфопролиферативного или другого онкологического процесса, а также другой коморбидной патологии. Ей было продолжено введение иИЛ-1 канакинумаба с хорошим эффектом. Особенности каждого больного нужно учитывать и очень тщательно собирать анамнез.

К числу редких симптомов относится дистальная полинейропатия, наблюдавшаяся у 2 наших пациентов (11,8%). Судя по литературным данным, частота этого симптома у больных СШц может варьировать от 7 до 56%. Считается, что наиболее вероятна его связь с моноклональным протеином [38, 40].

Неспецифическая воспалительная симптоматика служит поводом для пролонгированного диагностического пути и исключения различных нозологий неревматического круга. В первую очередь это касается инфекционных

и онкогематологических заболеваний. Проведение таких диагностических манипуляций, как КМП и трепанобиопсия, а также использование лучевых методов обследования (компьютерной томографии (КТ), сцинтиграфии или магнитно-резонансной томографии (МРТ)) позволяет исключить серьезные жизнеугрожающие заболевания, что было сделано у части наших пациентов, однако обязательными эти исследования в повседневной практике пока не стали. Данные процедуры с успехом используются при обследовании больных с подозрением на СШц, но в официальных рекомендациях они пока не упоминаются. Неспецифические костные боли являются одним из основных проявлений СШц и включены в критерии. Попытки выявления причин этих болей привели к идентификации у таких пациентов неспецифических воспалительных очагов в костной ткани по типу хронического небактериального остеомиелита. С. Darrieutort-Laffite и соавт. [4] при сцинтиграфическом обследовании 25 пациентов с СШц в 85% случаев обнаружили воспалительные очаговые изменения в костях, коррелирующие с клинической активностью и уровнем СРБ. Сходные изменения описаны и другими авторами [47–50]. Также был отмечен выраженный ответ на терапию иИЛ-1 со стороны как клинико-лабораторных проявлений, так и очагового процесса в костях. В настоящем исследовании мы не выявили подобных изменений в костях, что связано в первую очередь с отсутствием необходимых исследований (сцинтиграфия скелета, МРТ всего тела) у большинства больных (исследование проведено только в 5 случаях).

Известно, что СШц может сопровождаться развитием онкологического процесса (макроглобулинемия Вальденстрема). Ни у одного из наших пациентов он не обнаружен. Однако не следует забывать и о коморбидности. Так, у 2 наших больных выявлялась онкологическая патология, не связанная с основными проявлениями СШц. У пациента № 13 дебют уртикарных высыпаний и лихорадки совпал с выявлением рака простаты, однако после лечения и несмотря на стойкую ремиссию опухоли, в т. ч. по результатам ПЭТ-КТ, проявления СШц сохранялись в течение 2 лет до назначения иИЛ-1. У пациентки № 16 в анамнезе был выявлен рак шейки матки и правого яичника, она была оперирована, лучевая и химиотерапия не проводились, проявления СШц сохранялись до назначения иИЛ-1. У обоих больных терапия иИЛ-1 оказалась успешной и не вызвала ухудшения со стороны онкологических заболеваний. Несомненно, такие пациенты должны тщательно наблюдаться.

Выявление моноклональной гаммапатии является ключевым моментом в диагностике СШц. Об этом свидетельствуют и критерии, и множество публикаций, и практический опыт [15, 37]. В нашей когорте у всех больных она была выявлена, что в сочетании с другими критериями позволило поставить определенный диагноз в большинстве случаев. Вероятный диагноз установлен у 2 пациентов и был обусловлен типом гаммапатии (IgG) (табл. 5), тогда как остальные больные имели классический ее тип. Согласно данным литературы, у большинства пациентов с СШц моноклон представлен IgMk (70–94%) [37–39]. В нашей когорте также отмечено его преобладание (64,7%), значительно реже встречались и другие виды гаммапатии, например, IgMλ, IgG и др. В литературе приводятся сведения о неполном СШц [51]. Этот термин используется зарубежными авторами при наличии характерных клинико-лабораторных проявлений и отсутствии моноклональной секрети, которая выявляется позднее. В нашей когорте таких пациентов не было.

иИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), являющиеся наиболее эффективными препаратами для лечения СШц, нигде в мире не зарегистрированы по данному показанию, однако результаты пилотных и рандомизированных исследований наглядно демонстрируют «драматически»

Таблица 5. Соответствие диагноза синдром Шнитцлер Страсбургским критериям у пациентов исследуемой группы

Пациенты	Возраст	Пол	Обязательные критерии		Малые критерии			
			Сыпь	Моноклон	Лихорадка	Кости	Биопсия кожи	Лейкоцитоз и/или СРБ
1	44	М	+	IgMk	+	н/д	–	+
2	50	М	+	IgMλ	+	н/д	–	+
3	32	Ж	+	IgMk	+	н/д	+	+
4	56	М	+	IgMk, IgMλ	+	н/д	–	+
5	68	Ж	+	IgGk	+	н/д	–	+
6	81	Ж	+	IgMk	+	н/д	+	+
7	25	Ж	+	IgGλ	+	н/д	–	+
8	56	М	+	IgMk	+	н/д	+	+
9	45	Ж	+	IgMk	+	н/д	–	+
10	50	М	+	IgMk	+	+	+	+
11	70	М	+	IgMk	+	н/д	–	+
12	53	Ж	+	IgGk	+	+	–	+
13	53	М	+	IgMk	+	н/д	–	+
14	53	М	+	IgMk	+	н/д	+	+
15	47	М	+	IgAλ	+	н/д	+	+
16	55	Ж	+	IgMk	+	–	+	+
17	55	Ж	+	IgMk	+	–	–	+

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; н/д – нет данных

положительный результат использования как коротко действующей анакинры, так и канакиумаба, имеющего длительный период действия [1, 4, 20, 29, 32, 40]. Применение других лечебных средств из арсенала аллергологов, ревматологов и др., в том числе у наших пациентов, оказалось неэффективным или давало лишь временный эффект. В нашем исследовании применение иИЛ-1 показало высокую эффективность и хорошую переносимость у подавляющего большинства (10 из 11) больных СШц, которым они были назначены. Все пациенты, которым по тем или иным причинам иИЛ-1 не назначались, продолжали терапию ГК, единичные больные получали антигистаминные препараты и один — метотрексат.

Попытки назначения других ГИБП отражены в литературе. Опубликованы немногочисленные описания успешного применения ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с СШц [37, 44, 52], однако наш опыт применения такой терапии у одной пациентки этого не подтвердил. Вероятно, необходимо большее число наблюдений.

Таким образом, диагностика и наблюдение за пациентами с СШц в нашей когорте, а также изучение литературы позволили нам сформулировать следующие ключевые положения:

- СШц — редкое заболевание, которое может встретиться в практике ревматолога.
- СШц является диагнозом исключения, требует проведения дифференциальной диагностики с основными распространенными заболеваниями, имеющими аналогичные проявления, включая инфекции, онкологические, гематологические, ревматические болезни (БСВ), а также МАВЗ (в первую очередь CAPS) и другие виды уртикарных васкулитов.
- Необходимыми при подозрении на СШц общепринятыми обследованиями являются: определение острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), уровня лейкоцитов, нейтрофилов, ферритина.
- Дополнительные обследования: определение уровня компонентов комплемента (C1, C3, C4), антител к C1q, IgE (для исключения других уртикарных васкулитов), IgM, аутоантител (ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора и др.).

• Обязательным и специфическим обследованием является иммунохимическое исследование крови и мочи, определение моноклональной секреции.

• Специальные диагностические процедуры, необходимые при подозрении на СШц: ПЭТ-КТ органов грудной и брюшной полости, органов малого таза; костно-мозговая пункция; трепанобиопсия; биопсия кожи, лимфоузлов (по показаниям); скintiграфия скелета или МРТ всего тела.

• В соответствии с диагностическими критериями для постановки диагноза СШц необходимо присутствие рецидивирующих уртикарных высыпаний в сочетании с моноклональной гаммапатией, а также другие проявления системного воспалительного ответа, дебют болезни в возрасте старше 18 лет.

• иИЛ-1 являются основным высокоэффективным и безопасным средством для лечения СШц.

Выводы

Таким образом, проблема СШц является актуальной и требует дальнейшего изучения, что возможно только в тесном сотрудничестве ревматологов с врачами других специальностей.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4.

Прозрачность исследования

Конфликт интересов отсутствует. 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

От пациентов получено информированное согласие на публикацию персональных данных и фотографий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer;2019.
2. Efthimiou P (ed.). Auto-inflammatory syndromes. Pathophysiology, diagnosis and management. Springer;2019.
3. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. М.:ИМА-пресс;2012. [Kuzmina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Moscow:IMA-press;2012 (In Russ.)].
4. Darrieutort-Laffite C, Ansquer C, Aubert H, Kraeber-Bodéré F, Maseau A, Agard C, et al. Rheumatic involvement and bone scan features in Schnitzler syndrome: Initial and follow-up data from a single-center cohort of 25 patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):272. doi: 10.1186/s13075-020-02318-5
5. Borradori L, Rybojad M, Puissant A, Dallot A, Verola O, Morel P. Urticarial vasculitis associated with monoclonal IgM gammopathy: Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol*. 1990;123:113-118. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb01831.x
6. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562-568. doi: 10.1111/all.12129
7. Gameiro A, Gouveia M, Pereira M, Tellechea O, Gonçalves M. Clinical characterization and long-term follow-up of Schnitzler syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:461-467. doi: 10.1111/ced.12828
8. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:38-45.
9. Vanderschueren S, van der Veen A. Schnitzler syndrome: Chronic urticaria in disguise: A single-centre report of 11 cases and a critical reappraisal of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:69-73.
10. Sokumbi O, Drage LA, Peters MS. Clinical and histopathologic review of Schnitzler syndrome: The Mayo Clinic experience (1972–2011). *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1289-1295.
11. de Koning HD., Bodar EJ., van der Meer JW; Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler Syndrome: Beyond the case reports: Review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:137-148. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.001
12. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351

13. Więsik-Szewczyk E, Felis-Giemza A, Dziuk M, Jahnz-Różyk K. Schnitzler syndrome in a 27-year-old man: Diagnostic and therapeutic dilemma in adult auto-inflammatory syndromes. A case report and literature review. *Int J Gen Med*. 2020;13:713-719. doi: 10.2147/IJGM.S265482
14. Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F, Brouet JC, Uzunhan Y, Arnulf B, et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): Report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch Dermatol*. 2007;143(8):1046-1050. doi: 10.1001/archderm.143.8.1046
15. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, Néel A, Masseur A, Puéchal X, et al. Schnitzler syndrome: Validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy*. 2017;72(2):177-182. doi: 10.1111/all.13035
16. Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, et al. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1681-1686.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.909
17. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(1):37-44. doi: 10.1097/00005792-200101000-00004
18. Conlon NP, Hayden P, Barnes L, Doran M, O'Shea F, Feighery C. Schnitzler's syndrome; a case highlighting the complications of long-standing acquired autoinflammation. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):405-406. doi: 10.1684/ejd.2014.2345
19. Claes K, Bammens B, Delforge M, Evenepoel P, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Another devastating complication of the Schnitzler syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol*. 2008;158(1):182-184. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08251.x
20. Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseur A, Perrin F, Bernier C, et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: A French multicenter study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(10):1035-1041. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.031
21. Szturz P, Sedivá A, Zurek M, Adam Z, Stork J, Cermáková Z, et al. Léčba anakinrou u Schnitzlersyndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky [Anakinra treatment in Schnitzler syndrome – results of the first retrospective multicenter study in six patients from the Czech Republic]. *Klin Onkol*. 2014;27(2):111-126 (In Czech). doi: 10.14735/amko2014111
22. Szturz P, Adam Z, Hájek R, Mayer J. Successful anakinra therapy in 2 patients with Schnitzler syndrome. *Onkologie*. 2011;34(5):265-268. doi: 10.1159/000327816
23. Vandenhende MA, Bentaberry F, Morlat P, Bonnet F. Anakinra: An effective treatment in the Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):636-637. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.021
24. Dybowski F, Sepp N, Bergerhausen HJ, Braun J. Successful use of anakinra to treat refractory Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):354-357.
25. Gouveia AI, Micaelo M, Pierdomenico F, Freitas JP. Schnitzler syndrome: A dramatic response to anakinra. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):299-302. doi: 10.1007/s13555-016-0108-7
26. Kluger N, Rivière S, Guillot B, Bessis D. Efficacy of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) on a refractory case of Schnitzler's syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):287-288. doi: 10.2340/00015555-0404
27. Koch A, Tchernev G, Chokoeva AA, Lotti T, Wollina U. Schnitzler syndrome responding to interleukin-1 antagonist anakinra. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(1 Suppl):19-21.
28. Volz T, Wölbing F, Fischer J, Braun M, Maggosschitz I, Schaller M, et al. Dermal interleukin-1 expression and effective and long-lasting therapy with interleukin-1 receptor antagonist anakinra in Schnitzler syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(4):393-394. doi: 10.2340/00015555-1307
29. Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1311-1320. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.041
30. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, Stoffels M, van der Meer JW, Simon A. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1634-1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202192
31. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:413-416. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.06.003
32. Betrains A, Staels F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in Schnitzler syndrome: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;(50):636-642. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.002
33. Gorodetskiy VR, Salugina SO, Fedorov ES. Increasing the interval of canakinumab administration effectively supports the remission of Schnitzler's syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2018;2018:5416907. doi: 10.1155/2018/5416907
34. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M. Urticaire chronique, lésions osseuses, macroglobulinémie IgM maladie de Waldenström. *Bull Soc Franc Derm Syph*. 1974;81:363.
35. Tinazzi E, Puccetti A, Patuzzo G, Sorletto M, Barbieri A, Lunardi C. Schnitzler syndrome, an autoimmune-autoinflammatory syndrome: Report of two new cases and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;10(7):404-409. doi: 10.1016/j.autrev.2011.01.003
36. Aceituno Caño AM, Vogt Sánchez EA, León Ruiz L. Schnitzler's syndrome: A case report. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(6):301-302. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.046
37. Yan R, Cao W, Liu X, Li F, Shen M. A Chinese case series of Schnitzler syndrome and complete remission in one tocilizumab-treated patient. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3847-3852. doi: 10.1007/s10067-020-05204-2
38. Kim YS, Song YM, Bang CH, Seo HM, Lee JH, Park YM, et al. Schnitzler syndrome: A case report and review of literature. *Ann Dermatol*. 2018;30(4):483-485. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.483
39. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: Lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:41. doi: 10.1186/2045-7022-4-41
40. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Brogan P, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*. 2018;131(9):974-981. doi: 10.1182/blood-2017-10-810366
41. Chu CQ. Schnitzler syndrome and Schnitzler-like syndromes. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(10):1190-1202. doi: 10.1097/CM9.0000000000002015
42. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Nomura T, Izawa K, Jo T, et al. Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan. *Allergol Int*. 2023;72(2):297-305. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.004
43. Салугина СО, Городецкий ВР, Федоров ЕС, Лопатина НЕ, Евсикова МД. Синдром Шнитцлера: обзор литературы, собственное наблюдение, опыт лечения ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):111-115. [Salugina SO, Gorodetskiy VR, Fedorov ES, Lopatina NE, Evsikova MD. Schnitzler syndrome: A review of literature, the authors' observation, and experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(11):111-115 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178911111-115
44. Bonnekoh H, Frischbutter S, Roll S, Maurer M, Krause K. Tocilizumab treatment in patients with Schnitzler syndrome: An open-label study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2486-2489.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.024
45. Zampeli E, Marinos L, Karakatsanis SJ. Images of the month 1: Schnitzler syndrome: An acquired autoinflammatory syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):229-230. doi: 10.7861/clinmed.2019-0466
46. Eiling E, Schröder JO, Gross WL, Kreiselmaier I, Mrowietz U, Schwarz T. The Schnitzler syndrome: Chronic urticaria and monoclonal gammopathy – An autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(8):626-631. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06627.x

47. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: A population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014;28(7):1537-1542. doi: 10.1038/leu.2014.34
48. Bertrand A, Feydy A, Belmatoug N, Fantin B. Schnitzler's syndrome: 3-year radiological follow-up. *Skeletal Radiol*. 2007;36(2):153-156. doi: 10.1007/s00256-006-0093-5
49. Ferrando FJ, Pujol J, Hortells JL, Navarro M, Piñol J, Carapeto FJ. Schnitzler's syndrome: Report of a case with bone osteolysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1994;4(4):203-205.
50. Schrödl K, Nigg A, Treitl M, Flaig M, Jansson A, Schulze-Koops H, et al. Schnitzler's disease as an important differential diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A case report. *Case Rep Rheumatol*. 2012;2012:318791. doi: 10.1155/2012/318791
51. Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Incomplete Schnitzler syndrome. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2020;28(1):38-40.
52. Krause K. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *JACI*. 2012;129(3):8848-8850. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.031
53. Crisafulli F, Airo P, Franceschini F, Tincani A, Frassi M. FRI0480 Schnitzler's syndrome: Description of an Italian multicenter cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:837. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3770

Салугина С.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>
Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
Борзова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>
Рамеев В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>
Городецкий В.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8428-1281>
Федоров Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>
Муравьева Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Остеопенический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких среди жителей низкогорья Кыргызской Республики с учетом факторов риска

А.А. Асанбаева, О.В. Лобанченко, Н.Н. Бримкулов

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
(720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92)

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
(720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhunbaeva str., 92)

Контакты: Асанбаева Анара Абдимиталиповна,
anaram08@mail.ru
Contacts:
Anara Asanbaeva,
anaram08@mail.ru

Поступила 30.12.2022
Принята 10.11.2023

Цель исследования — выявление взаимосвязи между нарушением минеральной плотности кости и хронической обструктивной болезнью легких у жителей г. Бишкек Кыргызской Республики с учетом факторов риска. **Материал и методы.** Обследовано 200 жителей низкогорья (средний возраст $56,9 \pm 1,7$ года). Минеральную плотность кости (МПК) определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. **Результаты.** Среди пациентов с низкой МПК хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) встречалась почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (в 63,0% и 34,8% случаев соответственно; $p < 0,001$), несмотря на одинаковую частоту курения. Другими независимыми предикторами низкой МПК были прием глюкокортикоидов и возраст.

Заключение. Наличие ХОБЛ является независимым фактором риска развития остеопении/остеопороза даже после поправок на возраст и другие известные факторы риска остеопении у жителей низкогорья Кыргызской Республики.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопения, остеопороз, низкогорье
Для цитирования: Асанбаева АА, Лобанченко ОВ, Бримкулов НН. Остеопенический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких среди жителей низкогорья Кыргызской Республики с учетом факторов риска.

Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):723–727.

OSTEOPENIC SYNDROME AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AMONG RESIDENTS OF LOWLAND OF THE KYRGYZ REPUBLIC TAKING INTO ACCOUNT RISK FACTORS

Anara A. Asanbaeva, Olga V. Lobanchenko, Nurlan N. Brimkulov

The aim of the study was to identify the relationship between bone mineral density disorders and chronic obstructive pulmonary disease among residents of Bishkek, Kyrgyz Republic, taking into account risk factors.

Material and methods. 200 residents of lowland (mean age $56,9 \pm 1,7$ years) were examined. Bone mineral density (BMD) was determined by dual-energy X-ray absorptiometry.

Results. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was almost 2-fold more common among patients with low BMD than healthy controls (63.0% and 34.8% of cases, respectively; $p < 0.001$), despite the same frequency of smoking. Other independent predictors of low BMD were glucocorticoid intake and age.

Conclusion. The occurrence of COPD is an independent risk factor for the development of osteopenia/osteoporosis even after age and other known risk factors adjustment in lowland residents of the Kyrgyz Republic.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteopenia, osteoporosis, lowland

For citation: Asanbaeva AA, Lobanchenko OV, Brimkulov NN. Osteopenic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease among residents of lowland of the Kyrgyz Republic taking into account risk factors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(6):723–727 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-723-727

В последние десятилетия низкая минеральная плотность кости (МПК) стала важной медицинской проблемой. Известно, что она повышает риск патологических переломов, что отрицательно влияет на качество жизни не только пожилых людей, но и работоспособного населения [1] и ложится экономическим бременем на систему здравоохранения [2]. Остеопения, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, определяется снижением МПК по Т-критерию в сравнении с пиком костной массы молодых взрослых людей на 1–2,5 стандартных отклонения (СО); остеопороз (ОП) диагностируется при значении Т-критерия меньше –2,5 СО [3].

Остеопороз — заболевание скелета, которое поражает более 200 миллионов человек во всем мире, характеризуется низкой

костной массой и ухудшением микроархитектуры костной ткани с последующим повышением хрупкости костей и риска патологических переломов [4]. Согласно данным систематического обзора, включавшего 13 исследований (775 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)), частота ОП при ХОБЛ варьировала от 9 до 69%, остеопении — от 27 до 67% (в среднем 38,4%) [5].

По данным международных исследований, ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и 4-й по значимости причиной смертности населения в мире. Одним из внелегочных проявлений ХОБЛ считается ОП [6]. Было выявлено, что степень потери МПК пропорциональна тяжести течения ХОБЛ [7]. Исследования по данной проблеме

в Кыргызстане немногочисленны и требуют к себе пристального внимания. В единичных работах показано снижение МПК у жителей высокогорья, особенно у пациентов с ХОБЛ, проживающих в Нарынской области, где в 10-летнем наблюдении продемонстрирован высокий риск остеопоротических переломов у горцев [8].

С увеличением продолжительности жизни населения коморбидные заболевания представляют все более серьезную проблему здравоохранения, которая требует рассмотрения, изучения и решения. Учитывая, что в Кыргызстане частота обструктивных легочных заболеваний, включая ХОБЛ, растет с каждым днем [9], изучение взаимосвязи этой патологии с нарушениями МПК и разработка мер по минимизации снижения МПК у групп риска представляются весьма актуальными.

Цель исследования — выявление взаимосвязей между нарушением минеральной плотности кости и хронической обструктивной болезнью легких у жителей низкогоья Кыргызской Республики с учетом факторов риска.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре семейной медицины последипломного образования Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, на базе Городской клинической больницы № 1 г. Бишкек (отделение экстренной терапии, ревматологии), в Центре костно-суставной патологии г. Бишкек (760 м над уровнем моря).

Дизайн исследования — случай-контроль.

Было обследовано 200 человек, включая 92 человека с нормальной (1-я группа) и 108 — со сниженной МПК (2-я группа). Обследование городских жителей включало общеклинический осмотр, определение антропометрических параметров с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, регистрацию возраста и пола. С целью выявления факторов риска ОП использована унифицированная анкета, разработанная Международным фондом ОП (IOF, International Osteoporosis Foundation), в которой учитывались сопутствующие заболевания, прием пероральных глюкокортикоидов (ГК) более 3 месяцев, семейный анамнез. Для оценки степени физической активности пациента использовался Международный опросник уровня физической активности (IPAQ-SF, International Physical Activity Questionnaire — Short Form). В данном исследовании количественное определение инсоляции не проводилось. Респондентами отмечались неблагоприятные факторы недостаточного пребывания под прямым солнечным светом. Наличие «ревматических заболеваний» выявлено из анкет респондентов, которые когда-либо обращались к врачу по поводу хронической боли в спине. Кроме того, анкета включала вопросы о питании для оценки суточного потребления кальция (СПК). Необходимая норма кальция для взрослых (1000–1200 мг/сут.) определялась помощью калькулятора кальция в суточном рационе (<http://international.osteoporosis.foundation>). МПК измеряли с помощью периферической двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (EXA3000, Южная Корея) в области дистального отдела предплечья и пяточной кости, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, International Society for Clinical Densitometry; <https://iscd.org>). ХОБЛ диагностирована на основании критериев

Глобальной стратегии диагностики и лечения и профилактики ХОБЛ, пересмотренной в 2022 г. (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; <https://goldcopd.org>) [10]. Для выявления обструкции дыхательных путей использовался инструментальный метод спирометрии с помощью портативного прибора Spirolab III (Италия). Спирометрические показатели оценивались следующими параметрами: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), — и расчетным соотношением указанных параметров (ОФВ1/ФЖЕЛ) — модифицированным индексом Тиффно.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (протокол № 5 от 29.10.2014). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Оценку нормальности распределения количественных данных проводили по W-критерию Шапиро — Уилка и критерию Колмогорова — Смирнова. При нормальном распределении данных для сравнения исследуемых групп использовался t-критерий Стьюдента, результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Для качественных переменных применяли критерий χ^2 . Связь между МПК и факторами риска исследовалась с использованием множественного логистического анализа. Модель включала остеопению/ОП как зависимую переменную и факторы прогноза — как независимые переменные. Вычислялось отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Пациенты группы со сниженной МПК были старше по возрасту ($p=0,006$) и имели более низкий ИМТ ($p=0,042$).

Группы не различались по полу. 69 (80,6%) женщин находились в постменопаузе, у 43 из них длительность составила более 10 лет. Для женщин, находящихся в постменопаузальном и перименопаузальном периоде, учитывался Т-критерий; для женщин с сохраненным менструальным циклом — Z-критерий. По модифицируемым факторам риска ОП, включая частоту курения (факт курения на момент опроса) и злоупотребления алкоголем (3 или более единиц в сутки), между группами статистически значимых различий не было. По такому традиционному фактору риска ОП, как гиподинамия (по IPAQ-SF), изучаемые группы статистически значимо не различались.

Анализ показал, что в группе лиц с остеопенией/ОП статистически значимо чаще, чем в контроле, встречались ревматические заболевания (в 1,4 и 5,4% случаев соответственно; $p=0,003$) и прием пероральных ГК ≥ 3 месяцев (в 17,6 и 4,3% случаев соответственно; $p=0,004$). Не отмечалось статистически значимых различий по наличию наследственной предрасположенности (переломы у родителей), гиподинамии и гипоинсоляции (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп по факторам риска

Показатели	1-я группа – без изменений МПК (n=92)	2-я группа – сниженная МПК (n=108)	p
Мужской пол, n (%)	52 (56,5)	62 (57,4)	≥0,050
Возраст (лет), M±δ	53,7±9,9	57,8±10,5	0,006
Рост (см), M±δ	159,5±7,7	158,8±7,7	≥0,050
ИМТ (кг/м ²), M±δ	28,8±5,1	27,3±5,2	0,042
Наличие ХОБЛ, n (%)	49 (53,2)	62 (57,4)	<0,001
Курение, n (%)	32 (34,8)	38 (35,2)	≥0,050
Употребление алкоголя, n (%)	19 (20,7)	21 (19,4)	≥0,050
Ревматические заболевания, n (%)	5 (1,4)	22 (5,4)	0,003
Прием ГК, n (%)	4 (4,3)	19 (17,6)	0,004
СПК (мг/сут.), M±δ	616±123	539±120	<0,001
Гиподинамия, n (%)	42 (45,7)	52 (48,1)	≥0,050
Гипоинсоляция, n (%)	39 (42,4)	46 (42,6)	≥0,050
Наследственность, n (%)	4 (4,3)	7 (6,5)	≥0,050

Примечание: МПК – минеральная плотность кости; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГК – глюкокортикоиды; СПК – суточное потребление кальция

Среди пациентов со сниженной МПК ХОБЛ встречалась почти в 2 раза чаще, чем в группе лиц с нормальной МПК (в 63,0 и 34,8% случаев соответственно; $p<0,001$), несмотря на одинаковую частоту курения (рис. 1).

Анализ насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии в группах с нормальной и сниженной МПК статистически значимых различий не выявил ($p=0,112$) (рис. 2а).

СПК с пищей в первой группе было выше, чем у пациентов со сниженной МПК ($p<0,001$) (рис. 2б).

Для определения взаимосвязи низкой МПК с ХОБЛ и учета влияния исследуемых факторов риска был проведен множественный логистический анализ. В модель были включены такие показатели, как возраст, пол, ИМТ, курение, прием алкоголя, наличие ХОБЛ, ревматические болезни, наследственность, лечение ГК, СПК.

Статистически значимые факторы риска ОП и переломов в обследуемых группах представлены в таблице 2.

Обнаружена ассоциация со снижением МПК таких факторов риска ОП, как применение ГК и ХОБЛ в анамнезе, о чем свидетельствуют коэффициенты В (1,457 и 0,445 соответственно). Для ГК ОШ=4,29 (95% ДИ: 1,26–14,6); для ХОБЛ ОШ=1,56 (95% ДИ: 1,10–2,59).

Возраст обследованных лиц также был ассоциирован с низкой МПК (ОШ=1,04; 95% ДИ: 1,01–1,08). Высокое СПК в пищевом рационе, напротив, статистически значимо

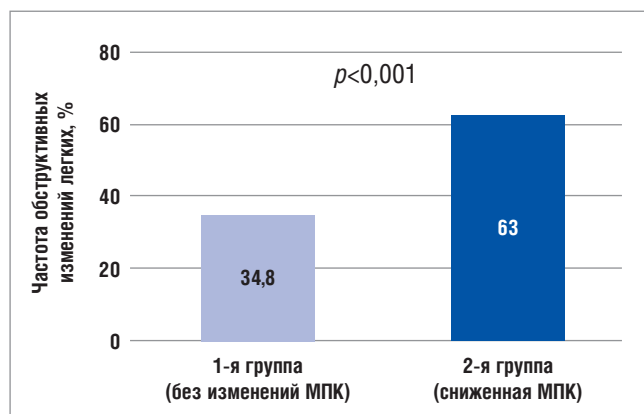


Рис. 1. Частота обструктивных изменений легких у обследованных лиц 1-й и 2-й групп: МПК – минеральная плотность кости

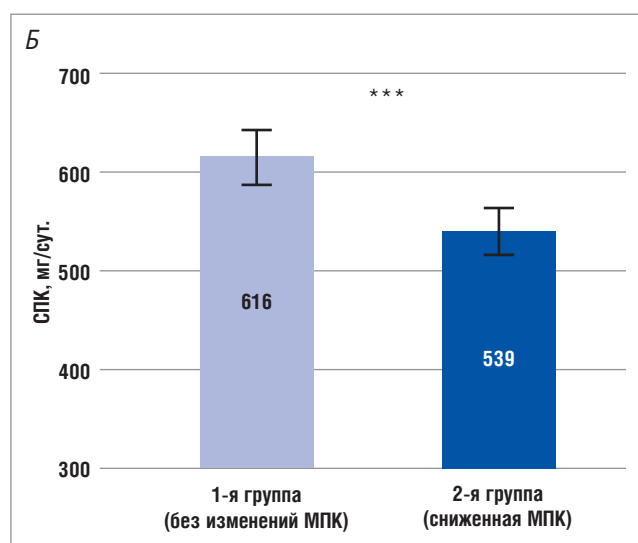
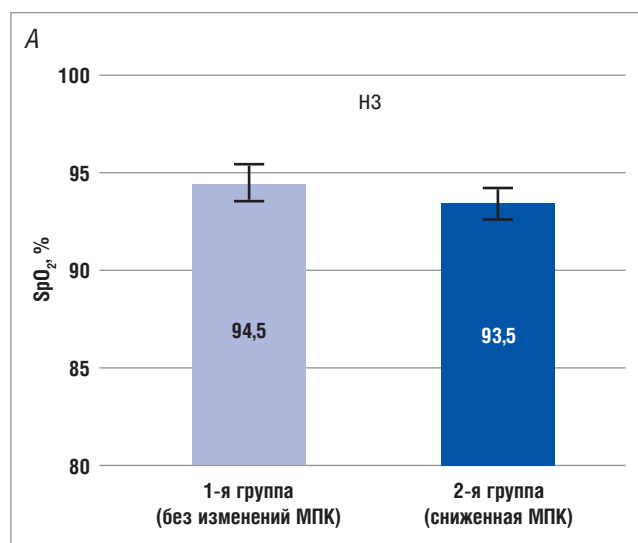


Рис. 2. Данные пульсоксиметрии (SpO₂) (а) и суточное потребление кальция (СПК) (б) в сравниваемых группах: МПК – минеральная плотность кости; нз – различия статистически не значимы; *** – $p<0,001$

Таблица 2. Результаты множественного логистического анализа по определению независимых предикторов остеопении/остеопороза

Показатели (предикторы)	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Возраст	0,041	0,016	6,567	0,010	1,04	1,01–1,08
ХОБЛ	0,445	0,168	5,248	0,023	1,56	1,10–2,59
Применение ГК	1,457	0,625	5,439	0,020	4,29	1,26–14,60
СПК	–0,004	0,001	9,836	0,002	0,99	0,99–1,00

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГК – глюкокортикоиды; СПК – суточное потребление кальция

снижало риск остеопении/ОП (ОШ=0,996; 95% ДИ: 0,993–0,998). Остальные исследуемые факторы риска, указанные в таблице 1, не оказывали влияния на МПК.

Обсуждение

По данным нашего исследования, такой фактор риска, как наследственная предрасположенность, у опрошенных не был зарегистрирован, респонденты не обладали информацией о семейном анамнезе по переломам у родителей. Необходимо отметить, что значительная часть больных (76%) имели одновременно 2 и более фактора риска ОП.

Низкая масса тела (низкий ИМТ) в настоящее время рассматривается как предиктор переломов, фактор риска ОП независимо от состояния МПК [10]. Этот показатель в группе лиц со сниженной МПК был статистически значимо ниже, чем при нормальной МПК ($p=0,042$).

Известно, что гиподинамия обуславливает быстрое развитие нейрциркуляторных расстройств и активизацию цитокинов, что приводит к деминерализации и нарушению микроархитектоники костей, а нарушения осанки формируют «напряжение» и «хроническую мышечную усталость», влияющие на плотность костных trabecul [11]. Инсоляция обладает положительным психофизиологическим воздействием на человека. Сезонные колебания в течение года, смуглый цвет кожи, городской смог в атмосфере, использование солнцезащитных средств вносят вклад в снижение инсоляции. В свою очередь, недостаточная инсоляция приводит к экзогенному гиповитаминозу D3 [12]. Частота поведенческих факторов риска ОП (гиподинамии и гипоинсоляции) в исследуемых группах существенно не различалась.

Заметное место в ряду факторов риска ОП и возникновения переломов занимают курение и злоупотребление алкоголем, причем курение увеличивает риск перелома бедра в 1,5 раза, но оказывает лишь умеренное влияние на МПК. Употребление алкоголя сопровождается повышением уровня кортизола, гормона стресса, который снижает активность остеобластов, образующих новую костную ткань, а также стимулирует остеокласты, разрушающие кость [13]. В нашем исследовании курение с одинаковой частотой встречалось у больных ХОБЛ и без обструктивной легочной патологии. Не отмечалось также статистически значимых различий по употреблению спиртных напитков.

В последние годы установлено, что патофизиологические аспекты костного ремоделирования, развитие остеопенического синдрома и ОП при ХОБЛ связаны не только со структурными, сосудистыми и генетическими факторами [14]. В настоящее время недостаточно изучены механизмы системного воспаления как одной из возможных причин повышения частоты нарушений МПК при ХОБЛ.

Согласно данным популяционных исследований, низкое потребление кальция коррелирует с развитием ОП,

поэтому его нормализация является актуальной профилактической задачей практической медицины [15]. Исследования отечественных и зарубежных авторов последних лет демонстрируют ежегодное снижение потребления кальция во всех возрастных группах. Недостаточное потребление молочных продуктов, являющихся источником кальция, статистически значимо чаще встречалось в группе больных с низкой МПК ($p<0,002$). В среднем СПК с продуктами питания было достаточно низким по сравнению со среднесуточной возрастной нормой (у лиц в группе с нормальной МПК – 616 ± 123 мг, а в группе со сниженной МПК – 539 ± 12 мг).

Полученные нами результаты согласуются с сообщениями других авторов о том, что снижение МПК связано с длительным применением ГК [16]. По данным Российского исследования ГЛЮКОСТ, включавшего 3347 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, только 61,8% опрошенных, получавших ГК (вне зависимости от давности) знали об этом факторе риска переломов. В нашем исследовании в группе лиц со сниженной МПК данный фактор риска встречался статистически значимо чаще ($p<0,001$).

Необходимо активно выявлять факторы риска, ассоциированные со снижением МПК, особенно у пациентов с сопутствующими обструктивными заболеваниями легких, для проведения комплексной профилактики бессимптомного ОП, предупреждения патологических переломов и их диагностики.

Заключение

На основании результатов нашего исследования можно сделать выводы, что наиболее значимыми факторами, ассоциирующимися со снижением МПК, среди жителей низкогогорья Кыргызской Республики стали применение ГК и наличие ХОБЛ в анамнезе. Изучение методов минимизации снижения МПК в группах риска представляет собой чрезвычайно важное профилактическое направление.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Остеопенический синдром у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях средне- и высокогорья в Кыргызстане», утвержденной Кыргызской государственной медицинской академией имени И. К. Ахунбаева.

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 / REFERENCE

1. Borhan S, Papaioannou A, Gajic-Veljanoski O, Kennedy C, Ioannidis G, Berger C, et al.; CaMos Research Group. Incident fragility fractures have a long-term negative impact on health-related quality of life of older people: The Canadian multicentre osteoporosis study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(5):838-848. doi: 10.1002/jbmr.3666
2. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: Impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:99-105. doi: 10.1038/nrrheum.2009.260
3. World Health Organization (WHO) Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report No. 843. Geneva, Switzerland:World Health Organization;1994.
4. Grewe JM, Knapstein PR, Donat A, Jiang S, Smit DJ, Xie W, et al. The role of sphingosine-1-phosphate in bone remodeling and osteoporosis. *Bone Res*. 2022;10(1):34. doi: 10.1038/s41413-022-00205-0
5. Chen YW, Ramsdook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019;156(6):1092-1110. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.036
6. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11(1):122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122
7. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al.; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-161. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC
8. Мамажунусова АА, Винников ДВ, Лобанченко ОВ, Бримкулов НН. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких на высокогорье. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2019; (2):36-41. [Mamazhunusova AA, Vinnikov DV, Lobanchenko OV, Brimkulov NN. 10-year probability of osteoporotic fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease at high altitude. *Health Care of Kyrgyzstan*. 2019;(2):36-41. (In Russ.)].
9. Ажимаматова РМ, Калматов РК. Распространенность и социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания в мире, в том числе Кыргызской Республике. *Вестник Ошского государственного университета*. 2020;1(5): 18-24. [Azhimamatova RM, Kalmatov RK. Prevalence and social-economic damage of respiratory diseases in the worldwide including Kyrgyz Republic. *Bulletin of Osh State University*. 2020;1(5): 18-24 (In Russ.)].
10. Emaus N, Wilsaard T, Ahmed LA. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: The Tromsø study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2080-2089. doi: 10.1002/jbmr.2232
11. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001;68(5): 259-270. doi: 10.1007/BF02390832
12. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sassaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clin Nutr*. 2010;29(6):784-788. doi: 10.1016/j.clnu.2010.06.009
13. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):737-742. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y
14. Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine*. 2012;42(1):190-195. doi: 10.1007/s12020-011-9583-x
15. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367-376. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5
16. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ, Анохина ТН, Аношенкова ОН, Батын СЗ, и др. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОСТ). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):58-64. [Baranova IA, Ershova OB, Anayev EK, Anokhina TN, Anoshenkova ON, Batyn SZ, et al. Analysis of the state-of-the-art of consulting medical care to patients with glucocorticoid-induced osteoporosis or its risk according to the data of a questionnaire survey (GLUCOST study). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015;87(5):58-64 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587558-64

Асанбаева А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-0865>

Лобанченко О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8031-9083>

Бримкулов Н.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7821-7133>

Остеопоротический фенотип состава тела: взаимосвязь с нутритивным статусом и физическим состоянием у женщин с ревматоидным артритом

О.В. Добровольская, А.Ю. Феклистов, М.В. Козырева, 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:

Добровольская
Ольга Валерьевна,
olgavdobr@mail.ru
Contacts: Olga
Dobrovolskaya,
olgavdobr@mail.ru

Поступила 09.02.2023
Принята 10.11.2023

Цель исследования — оценить связь остеопоротического фенотипа (ОПФ) состава тела с нутритивным статусом (НС) и уровнем физической активности (ФА) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включены 104 женщины (средний возраст — 59,5±8,7 года) с достоверным диагнозом РА. Проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) обследование. Статус питания и физическое состояние изучали с помощью опросников Mini Nutritional Assessment (MNA-SF), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), тестов оценки мышечной силы и физической работоспособности.

Результаты. По данным денситометрии 40 (38,5%) пациенток имели ОПФ. Нормальный НС по MNA-SF имели 51,0%, сниженный — 49,0% женщин. Низкая и умеренная ФА по IPAQ выявлена у 51,9% больных РА. В многофакторном логистическом регрессионном анализе определены независимые факторы, связанные с ОПФ: пешие прогулки <30 минут в день (отношение шансов (ОШ) — 1,34; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,11–17,32); низкая мышечная сила верхних (кистевая динамометрия менее 16 кг; ОШ=7,12; 95% ДИ: 1,02–49,57) и нижних конечностей (тест «Встать со стула» более 15 с; ОШ=4,45; 95% ДИ: 1,08–18,42); индекс массы тела <25 кг/м² (ОШ=1,39; 95% ДИ=1,04–1,85).

Заключение. Выявлена высокая частота ОПФ у пациентов с РА, среди которых почти в половине случаев встречалось недостаточное питание и/или сниженный физический статус. Пешие прогулки <30 минут в день, низкая мышечная сила верхних и нижних конечностей и ИМТ <25 кг/м² ассоциировались с ОПФ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, нутритивный статус, мальнутриция, физическая активность, сила мышц, физическая работоспособность

Для цитирования: Добровольская ОВ, Феклистов АЮ, Козырева МВ, Торопцова НВ. Остеопоротический фенотип состава тела: взаимосвязь с нутритивным статусом и физическим состоянием у женщин с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):728–734.

OSTEOPOROTIC PHENOTYPE OF BODY COMPOSITION: RELATIONSHIP WITH NUTRITIONAL STATUS AND PHYSICAL CONDITION IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Olga V. Dobrovolskaya, Alexey Yu. Feklistov, Maria V. Kozyreva, Natalia V. Toroptsova

Aim of the study — to assess the relationship of the osteoporotic phenotype of body composition with nutritional and physical status in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 104 women (average age 59.5±8.7 years) with RA were enrolled. The examination included clinical, laboratory and instrumental (dual-energy X-ray absorptiometry) methods. Nutritional status was assessed using the Mini Nutrition Assessment-Short Form (MNA-SF), physical status — using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), “Chair stand test”, handgrip strength, “Timed Up and Go test” and gait speed.

Results. Osteoporotic phenotype was diagnosed in 38.5% of patients. Malnutrition and risk of malnutrition according to MNA-SF had 51.0% of women. Low and moderate level of physical activity according to IPAQ — 51.9% of patients. In multivariate logistic regression analysis, independent factors associated with osteoporotic phenotype were determined: walking <30 minutes a day (odds ratio (OR) — 1.34; 95% confidence interval (95% CI): 0.11–17.32), low muscle strength of the upper extremities (handgrip strength less than 16 kg) (OR=7.12; 95% CI: 1.02–49.57) and lower extremities (“Chair stand test” more than 15 seconds) (OR=4.45; 95% CI: 1.08–18.42), body mass index (BMI) less than 25 kg/m² (OR=1.39; 95% CI: 1.04–1.85).

Conclusion. A high frequency of the osteoporotic phenotype of body composition was revealed in patients with RA, among whom almost half of the examined individuals had insufficient nutrition and/or reduced physical activity. Walking <30 minutes a day, low upper and lower limb muscle strength, and BMI <25 kg/m² were associated with the osteoporotic phenotype.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, nutritional status, malnutrition, physical activity, muscle strength, physical performance

For citation: Dobrovolskaya OV, Feklistov AY, Kozyreva MV, Toroptsova NV. Osteoporotic phenotype of body composition: Relationship with nutritional status and physical condition in women with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):728–734 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-728-734

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) часто обнаруживается снижение минеральной плотности кости (МПК) и развитие остеопении или остеопороза (ОП). Поскольку РА нередко развивается у женщин старших возрастных групп, ОП при этом заболевании может быть как первичным — в этом случае он рассматривается как коморбидное состояние, так и вторичным — и тогда он является осложнением РА. К числу основных факторов, способствующих снижению МПК при РА, относятся хронический воспалительный процесс, снижение двигательной активности пациентов и влияние глюкокортикоидов (ГК) [1]. ГК и некоторые другие лекарственные средства, применяемые при РА, могут быть причиной ятрогенных поражений желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся мальабсорбцией, нарушениями белкового и энергетического обмена, следствием чего является изменение соотношения костной, мышечной и жировой ткани [2, 3]. Эти процессы могут усугубляться на фоне недостаточного питания (мальнутриции), которое часто встречается у лиц старших возрастных групп и может негативно сказаться на качестве костной ткани. Необходимо отметить, что в научной литературе нет общепринятого термина для определения состояния питания и его недостаточности. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) представлен термин «белково-энергетическая недостаточность» [4], синонимичным которому считается «недостаточность питания или мальнутриция», хотя мальнутриция является более широким понятием, поскольку включает макро- и микронутриентную недостаточность. Оценка нутритивного статуса (НС) также весьма многогранна: она проводится с использованием различных антропометрических показателей, индексов, инструментальных методов, позволяющих оценить состав тела, некоторых параметров клинического и биохимического состава крови. Вместе с тем распространена оценка НС на основании различных опросников, позволяющая включать в исследование большие группы населения. Одним из таких опросников является Mini Nutritional Assessment (MNA®).

Помимо нарушений питания, ОП у пациентов с РА может усугубляться на фоне уменьшения физической активности (ФА), связанного как с суставными проявлениями заболевания, так и с уменьшением мышечной массы и силы. В настоящее время ФА определяется как совокупность повседневной деятельности, обеспечивающей жизненные потребности человека, физкультурных и спортивных занятий различной интенсивности. Основным признаком ФА — движения, производимые за счет сокращений поперечнополосатой мускулатуры [5]. ФА в повседневной жизни может быть разделена на профессиональную, спортивную, физическую, бытовую или другие виды деятельности. Полноценная оценка ФА и физической нагрузки, проводимая инструментальными способами (например, с применением эргоспирометрии), достаточно сложна, поэтому в исследованиях нередко используется Международный опросник физической активности (IPAQ, International Physical Activity Questionnaire). Связь уровня ФА, определенного с применением этого опросника, с состоянием костной ткани продемонстрирована у лиц без ревматических заболеваний [6], а у пациентов с РА изучалась преимущественно частота низкой, средней и высокой ФА или связь уровня ФА с активностью заболевания [7, 8].

Цель работы — оценка связи остеопоротического фенотипа (ОПФ) состава тела с нутритивным статусом и уровнем физической активности у женщин с ревматоидным артритом.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 104 женщины с РА, соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Критерии включения: возраст от 40 до 75 лет; отсутствие асептических некрозов костей, образующих плечевой, тазобедренный и коленный суставы; отсутствие эндопротезов; подписанное информированное согласие. В группу не включали лиц с перекрестными синдромами, нарушениями памяти, заболеваниями, имеющими доказанное отрицательное влияние на костную ткань или требующими терапии с использованием лекарственных средств, обладающих негативным остеотропным действием. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 27.01.2022).

Клиническое, лабораторное и инструментальное исследование включало опрос по унифицированной анкете, содержащей анамнестические данные, и заполнение специальных опросников по питанию и ФА, антропометрические измерения, клинический, биохимический и иммунологический анализы крови с определением содержания витамина D (25(OH)D), общего белка, альбумина и креатинина.

Для оценки НС применяли короткую версию опросника MNA (MNA-SF, Mini Nutritional Assessment — Short Form), которая включает 6 вопросов. Русскоязычная версия опросника находится в открытом доступе (www.mna-elderly.com). Ответы оценивались в баллах, при этом в зависимости от суммы баллов НС ранжировался как нормальный, вероятная мальнутриция и мальнутриция. Для проведения анализа влияния НС на ОПФ вероятная мальнутриция и мальнутриция были объединены под термином «сниженный НС».

По полной версии опросника MNA оценивалась частота приема белковой пищи и молочных продуктов в течение недели. Кроме того, заполнялась специальная анкета, включавшая вопросы по количеству дней в неделю и объему ежедневной порции отдельных молочных продуктов. Суточное поступление кальция с пищей рассчитывали по формуле: кальций из молочных продуктов + 250 мг [9].

ФА изучали по опроснику IPAQ, на основании данных которого рассчитывали частоту и время, затрачиваемое ежедневно на занятия с интенсивной, умеренной физической нагрузкой и ходьбу (включая перемещение по дому, на работе и, собственно, пешие прогулки). Интенсивная и умеренная физическая нагрузка (ИФН и УФН соответственно) определялись в зависимости от степени учащения и усиления дыхания. Уровень ФА (высокий, средний или низкий) определялся на основании суммарных энергетических затрат с помощью онлайн-калькулятора, доступного для скачивания в открытом доступе (<https://sites.google.com/site/theipaq>). Кроме того, оценивались мышечная сила по тесту «Встать со стула» (ВСС) и кистевой динамометрии, а также физическая работоспособность — по скорости ходьбы на 4 м и тесту «Встань и иди» (ВИИ).

Всем пациенткам проведена двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA, dual X-ray absorptiometry) на аппарате Lunar (GE Healthcare, США). Минеральная плотность кости (МПК) оценивалась по T- или Z-критерию в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и проксимальном отделе бедра – шейка бедра (ШБ) и общий показатель бедра (ОПБ). Остеопоротический фенотип (ОПФ) определялся у женщин в постменопаузе при выявлении T-критерия $\leq -2,5$ стандартных отклонений (СО) в любой области измерения; у женщин с сохраненной менструальной функцией при наличии Z-критерия $< -2,0$ СО хотя бы в одном отделе. При сканировании по программе «Все тело» определялись общая мышечная масса (ОММ), аппендикулярная мышечная масса (АММ) и общая жировая масса (ОЖМ), рассчитывался аппендикулярный мышечный индекс (АМИ).

Обработка результатов проведена с применением программного пакета для статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные данные оценены на соответствие закону нормального распределения с применением критерия Шапиро – Уилка и представлены в виде среднего значения и СО ($M \pm CO$) или медианы и межквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й процентиля]). Сравнительный анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента, U-теста Манна – Уитни (для непрерывных переменных) и критерия χ^2 (для дискретных величин). Проведен регрессионный однофакторный и многофакторный логистический анализ, результаты которого представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Пациенты были стандартизированы по возрасту. В многофакторные регрессионные модели включали факторы, продемонстрировавшие связь или тенденцию к взаимосвязи с ОПФ в однофакторном анализе и не коррелировавшие между собой. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

Средний возраст обследованных пациенток составил $59,5 \pm 8,7$ года. Большинство женщин находились в постменопаузе. У 12 (11,5%) отмечена ранняя или преждевременная менопауза. Индекс массы тела (ИМТ), соответствующий ожирению, выявлен у 56,7% лиц. 60 (57,7%) пациенток принимали глюкокортикоиды, в том числе 17 (16,3%) – в суточной дозе $\geq 7,5$ мг (в преднизолоновом эквиваленте). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 82,7%, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 39,4% пациентов (табл. 1).

По данным DXA, 40 (38,5%) пациенток имели ОПФ, 49 (47,1%) – остеопению, 15 (14,4%) – нормальную МПК.

Медиана результата оценки НС по опроснику MNA-SF составила 12 [10; 13] баллов. У 4 (3,8%) пациенток выявлена мальнутриция, 47 (45,2%) оказались в зоне вероятной мальнутриции, 53 (51,0%) имели нормальный НС.

Для проведения сравнительного анализа влияния НС на ОПФ мы выделили две группы: в первую вошли пациентки с ОПФ, во вторую – с нормальным фенотипом. Группы не различались по возрасту (табл. 2).

У пациенток с ОПФ значения ИМТ и результат оценки по опроснику MNA-SF были меньше ($p=0,009$ и $p=0,01$ соответственно), а количество лиц со сниженным НС среди них было больше ($p=0,04$),

Таблица 1. Характеристика женщин с ревматоидным артритом, включенных в исследование

Параметры	Значения
Возраст (лет), $M \pm CO$	$59,5 \pm 8,7$
ИМТ ($кг/м^2$), Ме [25-й; 75-й процентиля]	25,9 [22,3; 28,8]
Женщины в постменопаузе, n (%)	88 (84,6)
Ранняя менопауза, n (%)	4 (3,8)
Преждевременная менопауза, n (%)	8 (7,7)
Возраст наступления менопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й процентиля]	50,0 [46,0; 52,0]
Постменопауза (лет), Ме [25-й; 75-й процентиля]	13,0 [4,0; 19,0]
МПК у женщин в постменопаузе (Т-критерий), Ме [25-й; 75-й процентиля]	
L1–L4	–1,65 [–2,65; –0,15]
ШБ	–1,8 [–2,5; –0,9]
ОПБ	–1,4 [–2,1; –0,4]
МПК у женщин в пременопаузе (Z-критерий), Ме [25-й; 75-й процентиля]	
L1–L4	0,55 [–0,15; 0,8]
ШБ	–0,6 [–1,4; 1,25]
ОПБ	–0,15 [–1,2; 1,2]
Длительность РА (лет), Ме [25-й; 75-й процентиля]	9,0 [5,0; 16,0]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]	22 [13; 42]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	7,7 [1,4; 21,0]
DAS28, $M \pm CO$	$5,05 \pm 1,16$
Прием ингибиторов протонной помпы, n (%)	34 (32,7)
Прием ГК > 3 месяцев, n (%)	60 (57,7)
Длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й процентиля]	4,3 [1,7; 9,0]
Доза ГК за год, предшествовавший опросу (мг, в преднизолоновом эквиваленте), Ме [25-й; 75-й процентиля]	5,0 [2,5; 7,5]
Терапия БПВП, n (%)	86 (82,7)
ГИБП, n (%)	41 (39,4)
Переломы в анамнезе, n (%)	31 (29,8)
Суточное потребление кальция с пищей (мг), Ме [25-й; 75-й процентиля]	613,4 [475,0; 826,9]
Потребление кальция менее 500 мг/сут., n (%)	30 (28,8)
Кистевая динамометрия (кг), Ме [25-й; 75-й процентиля]	12 [9; 16]
Сила сжатия меньше 16 кг, n (%)	78 (75,0)
Тест ВСС (с), Ме [25-й; 75-й процентиля]	16,2 [13,1; 22,0]
Время выполнения теста ВСС > 15 с/тест не выполнен, n (%)	60 (57,7)
Тест ВИИ (с), Ме [25-й; 75-й процентиля]	10,0 [8,2; 12,0]
Время выполнения теста ВИИ ≥ 20 с, n (%)	5 (4,8)
Скорость ходьбы (м/с), Ме [25-й; 75-й процентиля]	0,83 [0,68; 1,02]
Скорость ходьбы $\leq 0,8$ м/с, n (%)	44 (42,3)

Примечание: СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости; ШБ – шейка бедра; ОПБ – общий показатель бедра; РА – ревматоидный артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ВСС – тест «Встать со стула»; ВИИ – тест «Встань и иди»

Таблица 2. Нутритивный статус больных ревматоидным артритом с остеопоротическим фенотипом и нормальной минеральной плотностью кости

Показатели	ОПФ (n=40)	Норма (n=15)	p
Возраст (годы), M±CO	64,5±6,3	61,0±5,6	>0,05
ИМТ (кг/м²), M±CO	24,3±4,1	28,2±4,5	0,009
ИМТ≥30 кг/м², n (%)	3 (7,5)	5 (33,3)	>0,05
MNA-SF (баллы), Me [25-й; 75-й процентиля]	11 [9; 12]	12 [11; 13]	0,010
Сниженный НС, n (%)	23 (57,5)	4 (26,7)	0,040
Потребление молочных продуктов ежедневно, n (%)	33 (82,5)	12 (80,0)	>0,05
Потребление 2 и более порций бобовых или яиц в неделю, n (%)	31 (77,5)	11 (73,3)	>0,05
Ежедневное потребление мяса, рыбы или птицы, n (%)	28 (70,0)	13 (86,7)	>0,05
Суточное потребление кальция с пищей (мг), Me [25-й; 75-й процентиля]	614,7 [460,9; 815,0]	620,0 [480,1; 788,0]	>0,05
Окружность плеча (см), M±CO	26,7±3,8	31,1±2,6	<0,001
Окружность голени (см), M±CO	33,96±3,5	36,4±3,7	0,037
ОММ (кг), Me [25-й; 75-й процентиля]	35,0 [33,9; 39,8]	42,4 [37,2; 47,8]	0,001
АММ (кг), Me [25-й; 75-й процентиля]	4,6 [13,9; 16,8]	18,6 [15,6; 21,6]	<0,001
АМИ (кг/м²), Me [25-й; 75-й процентиля]	5,8 [5,3; 6,4]	7,3 [6,3; 7,7]	0,002
ОЖМ (%), Me [25-й; 75-й процентиля]	36,9 [34,1; 43,7]	38,7 [34,2; 42,4]	>0,05
ОЖМ>35%, n (%)	25 (62,5%)	11 (73,3%)	>0,05
Общий белок (г/л), M±CO	72,1±5,0	75,6±4,6	0,021
Альбумин (г/л), M±CO	42,5±4,6	43,6±4,3	>0,05
25(OH)D, Me [25-й; 75-й процентиля]	26,9 [23,7; 33,0]	25,5 [18,0; 36,0]	>0,05
Креатинин, Me [25-й; 75-й процентиля]	64,2 [58,3; 76,0]	64,0 [56,0; 74,0]	>0,05
Сопутствующая патология ЖКТ, n (%):	14 (35,0)	7 (46,7)	>0,05
Заболевания пищевода	7 (17,5)	1 (6,7)	>0,05
Язвенная болезнь	4 (10,0)	4 (26,7)	>0,05
Желчнокаменная болезнь	6 (15,0)	4 (26,7)	>0,05
Прием ингибиторов протонной помпы, n (%)	16 (40,0)	8 (53,3)	>0,05

Примечание: ОПФ – остеопоротический фенотип; CO – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; MNA-SF – Mini Nutritional Assessment – Short Form; НС – нутритивный статус; ОММ – общая мышечная масса; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; ОЖМ – общая жировая масса; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

чем в группе с нормальной МПК. Не выявлено различий по частоте потребления молочных и белоксодержащих продуктов в зависимости от состояния МПК. Также группы не различались по суточному потреблению кальция с пищей ($p>0,05$). Антропометрические данные (окружность плеча и голени), показатели состава тела (ОММ, АММ и АМИ) в группе пациенток с ОПФ были статистически значимо меньше, чем у лиц с нормальной МПК. В то же время относительное содержание жировой массы и частота ожирения по денситометрическому критерию в этих группах существенно не различались ($p>0,05$). При анализе лабораторных показателей выявлены различия по уровню общего белка, который у женщин с нормальной МПК был больше ($p=0,021$). Частота сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациенток с ОПФ и нормальной МПК статистически значимо не различалась (табл. 2).

При оценке ФА с помощью IPAQ низкий, средний и высокий ее уровни выявлены соответственно у 8 (7,7%), 46 (44,2%) и 50 (48,1%) пациенток.

При сравнении параметров ФА не выявлено статистически значимых различий по анализируемым показателям опросника IPAQ в зависимости от наличия ОПФ. Также частота низкого, среднего и высокого уровней ФА была сопоставимой в обеих группах. В то же время среди пациенток с ОПФ было больше женщин с низкой силой верхних и нижних конечностей ($p=0,026$ и $p=0,008$ соответственно; табл. 3).

Однофакторный логистический регрессионный анализ проведен для выявления параметров НС и ФА, связанных с ОПФ. Значимые ассоциации установлены с силой мышц верхних и нижних конечностей по данным кистевой динамометрии и теста ВСС, НС по MNA-SF и окружностью плеча (табл. 4).

По данным многофакторного анализа с ОПФ независимо ассоциировались: пешие прогулки <30 мин в день (ОШ=1,34; 95% ДИ: 0,11–17,32); низкая мышечная сила верхних (кистевая динамометрия менее 16 кг (ОШ=7,12; 95% ДИ: 1,02–49,57)) и нижних конечностей (тест ВСС более 15 с (ОШ=4,45; 95% ДИ: 1,08–18,42)); ИМТ<25 кг/м² (ОШ=1,39; 95% ДИ: 1,04–1,85) (табл. 4).

Таблица 3. Физическое состояние у женщин с ревматоидным артритом в зависимости от наличия остеопоротического фенотипа

Параметры	ОПФ (n=40)	Норма (n=15)	p
Кистевая динамометрия (кг), Ме [25-й; 75-й процентиля]	11,5 [8,0; 15,0]	12,5 [10,0; 20,5]	>0,05
Сила сжатия меньше 16 кг, n (%)	36 (90,0)	9 (60,0)	0,026
Тест ВСС (с), Ме [25-й; 75-й процентиля]	17,2 [14,4; 22,3]	14,9 [13,7; 25,0]	>0,05
Время выполнения теста ВСС >15 с/тест не выполнен, n (%)	29 (72,5)	7 (46,7)	0,008
Тест ВИИ (с), Ме [25-й; 75-й процентиля]	11,0 [8,4; 12,8]	10,5 [7,5; 15,0]	>0,05
Время выполнения теста ВИИ ≥20 с, n (%)	0	1 (6,7)	>0,05
Скорость ходьбы (м/с), Ме [25-й; 75-й процентиля]	0,8 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]	>0,05
Скорость ходьбы ≤0,8 м/с, n (%)	22 (55,0)	8 (53,3)	>0,05
ИФН, Ме [25-й; 75-й процентиля]			
– дней в неделю	0 [0; 3]	1 [0; 4]	
– время занятий с ИФН, ч/день	0 [0; 0,5]	0,3 [0; 0,8]	>0,05
– энергетические затраты, ккал/нед.	0 [0; 678,3]	237,3 [0; 966,4]	
УФН, Ме [25-й; 75-й процентиля]			
– дней в неделю	5 [3; 7]	5 [3; 6]	
– время занятий с УФН, ч/день	1,0 [0,5; 1,3]	0,8 [0,3; 1,3]	>0,05
– энергетические затраты, ккал/нед.	834,8 [462,7; 1988,2]	745,0 [281,1; 1911,0]	
Пешие прогулки, Ме [25-й; 75-й процентиля]			
– дней в неделю	7 [5; 7]	5 [4; 7]	
– время, ч/день	1,0 [0,8; 1,5]	0,8 [0,5; 1,5]	>0,05
– энергетические затраты, ккал/нед.	1316,1 [607,5; 2254,4]	1230,8 [472,1; 1932,0]	
Суммарные энергетические затраты (ккал/нед.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	2827,8 [1770,4; 4731,1]	3322,2 [1030,6; 4369,0]	>0,05
Уровень ФА, n (%)			
– низкий	2 (5,0)	2 (13,3)	
– средний	17 (42,5)	8 (53,3)	>0,05
– высокий	21 (52,5)	5 (33,3)	

Примечание: ОПФ – остеопоротический фенотип; ВСС – тест «Встать со стула»; ВИИ – тест «Встань и иди»; ИФН – интенсивная физическая нагрузка; УФН – умеренная физическая нагрузка; ФА – физическая активность

Таблица 4. Связь остеопоротического фенотипа с параметрами физической активности и статуса питания у пациентов с ревматоидным артритом (логистический регрессионный анализ)

Показатели	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
ИФН <2 дней в неделю	1,47 (0,63–3,39)	0,361	–	
ИФН <15 мин в день	1,53 (0,68–3,48)	0,303	–	
УФН <6 дней в неделю	2,99 (0,68–13,32)	0,145	–	
УФН <1 ч в день	1,93 (0,49–7,42)	0,391	–	
Пешие прогулки <5 раз в неделю	0,65 (0,28–1,49)	0,309	–	
Пешие прогулки <30 мин в день	3,78 (0,62–23,03)	0,146	1,34 (0,11–17,32)	0,046
Низкая мышечная сила:				
верхних конечностей	9,42 (1,80–49,29)	0,009	7,12 (1,02–49,57)	0,047
нижних конечностей	3,73 (1,07–13,03)	0,039	4,45 (1,08–18,42)	0,040
MNA-SF	0,57 (0,37–0,88)	0,013	0,66 (0,13–3,45)	0,611
MNA-SF ≤11 баллов	3,2 (0,82–12,5)	0,092	–	
Ежедневное потребление молочных продуктов	0,91 (0,29–2,86)	0,863	–	
Потребление более 2 порций бобовых/яиц в неделю	0,84 (0,31–2,24)	0,718	–	
Ежедневное потребление мяса/рыбы/птицы	0,41 (0,08–2,23)	0,294	–	

Показатели	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Потребление Са <500 мг/день	1,97 (0,48–8,13)	0,341	–	
Заболевания пищевода	1,05 (0,99–1,11)	0,393	–	
Язвенная болезнь	3,02 (0,65–14,15)	0,156	–	
Желчнокаменная болезнь	2,44 (0,55–10,96)	0,231	–	
ИМТ <25 кг/м ²	1,15 (0,99–1,33)	0,061	1,39 (1,04–1,85)	0,024
Окружность плеча <25 см	3,08 (1,13–8,44)	0,029	–	
25(ОН)D	1,05 (0,98–1,12)	0,135	–	
Общий белок	1,16 (0,97–1,39)	0,111	–	
Альбумин (<40 г/л)	0,99 (0,83–1,17)	0,867	–	
Креатинин	0,99 (0,96–1,03)	0,831	–	

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИФН – интенсивная физическая нагрузка; УФН – умеренная физическая нагрузка; ИМТ – индекс массы тела; MNA-SF – Mini Nutritional Assessment – Short Form

Обсуждение

Наряду с лабораторными и инструментальными методами оценки параметров жизнедеятельности человека в научных работах широко распространено использование различных опросников. Этот субъективный метод вследствие своей доступности применяется как в крупных популяционных исследованиях, так и в небольших когортах. Опросник MNA часто используется для изучения вопросов, связанных с питанием, при различных заболеваниях. Например, в работе В. Dogu и соавт. [10] оценка НС по опроснику MNA у женщин с ОП была статистически значимо меньше, чем у лиц с остеопенией, и ее величина коррелировала с МПК. Т. Mochizuki и соавт. [11] выявили сниженный НС по MNA у 43,5% больных РА, причем величина МПК у пациентов с мальнутрицией была статистически значимо меньше, чем у лиц с нормальным НС. Среди обследованных нами лиц 49% имели сниженный НС, и у пациенток с ОПФ он встречался более чем в два раза чаще, чем при нормальной МПК (в 57,5% и 26,7% случаев соответственно). Кроме того, оценка НС по MNA-SF у пациенток с ОПФ была ниже, чем у женщин с нормальной МПК ($p < 0,05$).

В нашей работе для оценки НС использовались опросники по потреблению кальция с молочными продуктами в течение недели, предшествовавшей анкетированию, и MNA, что может рассматриваться как ограничение исследования. Для более точной оценки связи состояния костной ткани с особенностями НС необходимо проспективное наблюдение с использованием дневников с детальным описанием потребления пищевых продуктов.

В нашей группе больные с ОПФ имели статистически значимо меньшие показатели ОММ и АММ, чем пациенты с нормальной МПК. Частое сочетание ОП и саркопении у больных РА отмечается во многих работах. Например, по данным L. Lian и соавт. [12], наличие низкой АММ у пациентов с РА повышало риск ОП в 3,6 раза. А в работе бразильских авторов показатели ОММ и АММ у женщин с РА и ОП были статистически значимо меньше, чем при нормальной МПК и остеопении [13].

Нами не выявлено различий по уровню ФА и физическим нагрузкам различной интенсивности по опроснику IPAQ между женщинами с ОПФ и нормальной МПК,

хотя в ряде исследований у лиц без ревматических заболеваний отмечались худшие показатели МПК во всех отделах скелета у женщин с более низкой ФА [6]. Другие авторы с помощью опросника IPAQ, показали, что женщины с ОП вели менее подвижный образ жизни, чем лица с остеопенией и нормальной МПК [14]. Полученные нами данные по частоте высокого (48,1%) и низкого (7,7%) уровней ФА несколько отличаются от представленных в ряде других исследований. Например, аналогичные показатели в работах S. Beider и соавт. [15] и R.J. Law и соавт. [7] составили 24%/39% и 38,6%/24,5% соответственно. Вероятно, значительные различия, в первую очередь по частоте низкого уровня ФА, могли быть связаны с тем, что определение интенсивности физической нагрузки в опроснике IPAQ основано на индивидуальном ощущении увеличения частоты дыхания, а одна и та же нагрузка могла быть оценена по-разному пациентами с исходно разной степенью физической подготовленности. Кроме того, одышка различной выраженности, возникавшая более чем у половины больных РА, во многом связана с субъективными ощущениями и никак не коррелировала с показателями функции внешнего дыхания и газового состава крови [16].

Необходимость использования не только опросников, но и объективных методов оценки ФА и физического состояния у пациентов с РА обсуждалась в публикациях М. Tierney и соавт. и Т. Xu и соавт. [17, 18]. Как в первой, так и во второй работе авторы подчеркнули необходимость объективизации данных, полученных с помощью опросника IPAQ. С этой целью мы использовали тесты определения мышечной силы и работоспособности. Оказалось, что пациентки с ОПФ имели статистически значимо меньшую силу мышц верхних и нижних конечностей по сравнению с женщинами с нормальной МПК, а различий в тестах оценки физической работоспособности не выявлено. Связь сниженной мышечной силы с ОП или низкой МПК у женщин показана также в работах других авторов [19, 20]. М.Н. Edwards и соавт. [21] выявили связь состояния костной ткани, которое оценивалось методом количественной компьютерной томографии, с мышечной силой, в то время как для физической работоспособности так же, как и в нашей работе, такой ассоциации не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало высокую частоту ОПФ у пациентов с РА, почти у половины из которых отмечалось недостаточное питание и/или сниженный физический статус. Выявлены факторы риска ОПФ: пешие прогулки <30 минут в день, низкая мышечная сила верхних и нижних конечностей и ИМТ <25 кг/м².

Исследование выполнено в рамках научной темы (регистрационный номер 1021051403074-2).

Прозрачность исследования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):421-433.
- Teixeira A, Santos, Quieroz Assunção AA, Foschetti DA, Macêdo Uchôa FN, Alves N, et al. Assessment of nutritional and biochemical status in patients with rheumatoid arthritis undergoing pharmacological treatment. A pilot study. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):4282-4290.
- Markaki AG, Gkiouras K, Papakitsos C, Grammatikopoulou MG, Papatsaraki A, Ioannou R, et al. Disease activity, functional ability and nutritional status in patients with rheumatoid arthritis: An observational study in Greece. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(4):406-411. doi: 10.31138/mjr.31.4.406
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). [International classification of diseases, 10th edition (ICD-10) (In Russ.)]. URL: <https://mkb-10.com> (Accessed: 3rd February 2023).
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-131.
- Saraví FD, Sayegh F. Bone mineral density and body composition of adult premenopausal women with three levels of physical activity. *J Osteoporos.* 2013;2013:953271. doi: 10.1155/2013/953271
- Law RJ, Markland DA, Jones JG, Maddison PJ, Thom JM. Perceptions of issues relating to exercise and joint health in rheumatoid arthritis: A UK-based questionnaire study. *Musculoskeletal Care.* 2013;11(3):147-158. doi: 10.1002/msc.1037
- Hernández-Hernández V, Ferraz-Amaro I, Díaz-González F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):722-731. doi: 10.1093/rheumatology/ket422
- Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ, и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(4):403-408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Belaya ZE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin d and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):403-408 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
- Dogu B, Sirzai H, Usen A, Yilmaz F, Kuran B. Comparison of body composition, nutritional status, functional status, and quality of life between osteoporotic and osteopenic postmenopausal women. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(3):173-179. doi: 10.1016/j.medic.2015.05.00
- Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Factors associated with nutrition of Japanese patients with rheumatoid arthritis who underwent the Mini Nutritional Assessment (MNA), Health Assessment Questionnaire Disability Index, and Body Composition Assessment by bioelectrical impedance analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2020;66(3):219-223. doi: 10.3177/jnsv.66.219
- Lian L, Wang JX, Xu YC, Zong HX, Teng YZ, Xu SQ. Sarcopenia may be a risk factor for osteoporosis in chinese patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med.* 2022;15:2075-2085. doi: 10.2147/IJGM.S349435
- Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, Martini LA. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):216-222. doi: 10.1590/s1516-31802009000400007
- Dallanezi G, Freire BF, Nahás EA, Nahás-Neto J, Corrente JE, Mazeto GM. Physical activity level of post-menopausal women with low bone mineral density. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38(5):225-230. doi: 10.1055/s-0036-1583757
- Beider S, Flohr S, Gehlert S, Witte T, Ernst D. Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit Fatigue und Funktionskapazität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [Association of physical activity with fatigue and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol.* 2021;80(2):113-121. doi: 10.1007/s00393-020-00830-2
- Шеянов МВ, Сулимов ВА. Происхождение одышки и ее роль в снижении переносимости физических нагрузок у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(6):45-50. [Sheyanov MV, Sulimov VA. The origin of dyspnea and its role in the reduction of exercise endurance in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):45-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-823
- Tierney M, Fraser A, Kennedy N. Criterion validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF) for use in patients with rheumatoid arthritis: comparison with the SenseWear Armband. *Physiotherapy.* 2015;101(2):193-197. doi: 10.1016/j.physio.2014.07.005
- Xu T, Jia X, Chen S, Xie Y, Tong KK, Iezzi T, et al. Physical activity and sleep differences between osteoarthritis, rheumatoid arthritis and non-arthritis people in China: Objective versus self-report comparisons. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1821. doi: 10.1186/s12889-021-11837-y
- Reiss J, Iglseider B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. *Z Gerontol Geriatr.* 2019;52(7):688-693. doi: 10.1007/s00391-019-01553-z
- He H, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng HW. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2016;27(2):473-482. doi: 10.1007/s00198-015-3241-8
- Edwards MH, Gregson CL, Patel HP, Jameson KA, Harvey NC, Sayer AA, et al. Muscle size, strength, and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2295-2304. doi: 10.1002/jbmr.1972

Добровольская О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Феклистов А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

Козырева М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>

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

Клинические проявления и прогноз гигантоклеточного артериита: ретроспективное когортное исследование

Е.Е. Филатова¹, Н.М. Буланов¹, А.Д. Мешков², О.О. Бородин¹, И.О. Смитиенко³, Е.В. Чачило¹, А.А. Нартов¹, А.Л. Филатова^{1,4}, А.В. Наумов², П.И. Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,4}

¹Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119435, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11/5
²Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 129226, Российская Федерация, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
³НОЧУ «Международный институт постдипломного медицинского образования» 119415, Российская Федерация, Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4
⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» 119234, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1

¹Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo str., 11/5

Цель исследования — оценить клинические проявления и выживаемость пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА).

Методы. В ретроспективное исследование были включены 166 пациентов с впервые диагностированным ГКА. Для подтверждения диагноза использовали клинико-лабораторные и инструментальные данные, три набора классификационных критериев: критерии Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1990 г., пересмотренные критерии ACR от 2016 г. и/или новые критерии ACR и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. Части пациентов были выполнены инструментальные исследования: ультразвуковая доплерография височной артерии ($n=61$); компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением ($n=5$); КТ-ангиография ($n=6$); магнитно-резонансная томография ($n=4$); магнитно-резонансная ангиография ($n=3$); позитронно-эмиссионная томография/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой ($n=47$). Общую и безрецидивную выживаемость анализировали с помощью таблиц дожития, метода Каплана — Мейера.

Результаты. Первыми проявлениями ГКА чаще всего были головная боль (81,8%), слабость (64%), лихорадка (63,8%) и симптомы ревматической полимиалгии (56,6%). Изменения височных артерий при цветовом дуплексном сканировании выявили у 44 из 61 больного. Терапия глюкокортикоидами (ГК) проводилась всем пациентам, согласившимся получать лечение ($n=158$), метотрексат назначен 49 из 158 пациентов, лефлуноמיד — 9 пациентам. У 45 (28,5%) из 158 больных была достигнута стойкая ремиссия в результате монотерапии ГК, 120 (75,9%) для профилактики обострений потребовалась длительная поддерживающая терапия ГК, в том числе 71 (44,9%) — в сочетании с метотрексатом или другими иммуносупрессивными препаратами. Медиана периода наблюдения пациентов с обострениями в анамнезе составила 21,0 [8,0; 54,0] месяцев. Обострения развились у 73 (46,2%) пациентов. Общая однолетняя выживаемость составила 97,1% [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 94,3; 99,9], пятилетняя — 94,6% [95% ДИ: 90,2; 99,0]; безрецидивная однолетняя выживаемость — 86,4% [95% ДИ: 80,5; 92,3], пятилетняя — 52,4% [95% ДИ: 42,0; 62,8]. Всего умерли 12 (7,2%) из 166 пациентов. Причиной смерти явились инфаркт миокарда ($n=2$), инсульт ($n=2$) и рак молочной железы ($n=1$), в остальных 7 случаях причина смерти не установлена.

Заключение. Учитывая высокую частоту обострений заболевания, пациенты с ГКА требуют длительного наблюдения, в особенности в течение первого года после установления диагноза.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, УЗИ, выживаемость, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Филатова ЕЕ, Буланов НМ, Мешков АД, Бородин ОО, Смитиенко ИО, Чачило ЕВ, Нартов АА, Филатова АЛ, Наумов АВ, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Клинические проявления и прогноз гигантоклеточного артериита: ретроспективное когортное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):735–743.

CLINICAL MANIFESTATIONS AND PROGNOSIS OF GIANT CELL ARTERITIS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Ekaterina E. Filatova¹, Nikolay M. Bulanov¹, Alexey D. Meshkov², Oleg O. Borodin¹, Ilya O. Smitienko³, Elizaveta V. Chachilo¹, Andrei A. Nartov¹, Anna L. Filatova^{1,4}, Anton V. Naumov², Pavel I. Novikov¹, Sergey V. Moiseev^{1,4}

The aim of the study was to evaluate the clinical manifestations and survival of patients with giant cell arteritis (GCA). **Methods.** A retrospective study included 166 patients with newly diagnosed GCA. Clinical, laboratory and instrumental data, three sets of classification criteria were used to confirm the diagnosis: the American College of Rheumatology (ACR) 1990, the revised ACR criteria of 2016 and/or the new ACR and European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2022 criteria. Some of the patients underwent instrumental investigations: temporal artery ultrasound Doppler ($n=61$), contrast-enhanced computed tomography (CT) ($n=5$), CT angiography ($n=6$), magnetic resonance imaging ($n=4$), magnetic resonance angiography ($n=3$) and 18F-FDG positron emission tomography/CT ($n=47$). Overall and recurrence-free survival were analyzed using survival tables, Kaplan — Meier method.

Results. The most frequent first manifestations of GCA were headache (81.8%), weakness (64%), fever (63.8%) and symptoms of rheumatic polymyalgia (56.6%). Changes of temporal arteries in color duplex scanning were detected in 44 out of 61 patients. GCs therapy was performed in all patients who agreed to be treated ($n=158$), methotrexate was used in 49 out of 158 patients, leflunomide — in 9 patients. In 45 (28.5%) out of 158 patients a stable remission was achieved as a result of GCs monotherapy, in 120 (75.9%) patients long-term maintenance therapy with GCs was required to prevent exacerbations, including 71 (44.9%) patients — in combination with methotrexate or other immunosuppressive drugs. The follow-up period of patients with a history of relapses was 21.0 (8.0–54.0) months. Relapses developed in 73 (46.2%) patients. The overall one-year survival rate was 97.1% [95% confidence interval (CI): 94.3; 99.9], and the five-year survival rate of patients was 94.6% [95% CI: 90.2; 99.0]. The one-year relapse-free survival rate was 86.4% [95% CI: 80.5; 92.3], and the five-year relapse-free survival rate was 52.4% [95% CI: 42.0; 62.8]. 12 (7.2%) of 166 patients died. The cause of death was myocardial infarction in two patients, stroke in two patients, and breast cancer in one patient; in the remaining seven cases, the cause of death was not determined.

²Russian Gerontological Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 129226, Russian Federation, Moscow, 1-ya Leonova str., 16

³International Institute of Postgraduate Medical Education

119415, Russian Federation, Moscow, Lobachevskogo str., 42, building 4

⁴Lomonosov Moscow State University 119234, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1

Контакты: Филатова Екатерина Евгеньевна, filatevichk@gmail.com
Contacts: Ekaterina Filatova, filatevichk@gmail.com

Поступила 26.07.2023

Принята 10.11.2023

Conclusion. Given the high frequency of disease exacerbation, patients with GCA require long-term follow-up, especially during the first year after diagnosis.

Key words: giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, ultrasound, survival, immunosuppressive therapy

For citation: Filatova EE, Bulanov NM, Meshkov AD, Borodin OO, Smitienko IO, Chachilo EV, Nartov AA, Filatova AL, Naumov AV, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical manifestations and prognosis of giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):735–743 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-735-743

Введение

Гигантоклеточный артериит (ГКА) — это гранулематозный васкулит преимущественно крупных и, реже, средних сосудов, развивающийся у людей старше 50 лет [1]. ГКА — одна из наиболее распространенных форм системных васкулитов; заболеваемость им варьирует от 15 до 25 новых случаев на 100 000 человек в год и увеличивается с возрастом, заболевание диагностируют почти исключительно у лиц в возрасте 50 лет и старше [2–6]. Женщины составляют 65–75% заболевших; риск развития ГКА в течение жизни у женщин составляет 2,5%, у мужчин — 0,9% [7]. Заболевание в основном поражает европеоидную популяцию и имеет более высокую распространенность в скандинавских странах и в популяциях североευропейского происхождения [8], относительно редко встречается в странах Азии, Африки и Карибском бассейне [9, 10].

ГКА остается важной медицинской проблемой из-за высокого риска развития инсульта и внезапной необратимой потери зрения [11]. Основные клинические проявления ГКА связаны с поражением черепных артерий; к ним относятся головная боль, болезненность и уплотнение височных артерий, ухудшение зрения [12, 13]. При вовлечении аорты и ее ветвей возможна перемежающаяся «хромота» как верхних, так и нижних конечностей, отсутствие пульсации на лучевой артерии [14]. У пациентов с ГКА нередко развиваются проявления ревматической полимиалгии (РПМ): боли в суставах и мышцах [3]. Как правило, в дебюте заболевания присутствуют признаки системного воспаления: лихорадка, повышение воспалительных маркеров — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ) [15]. В зависимости от клинических проявлений выделяют несколько фенотипов этого заболевания: черепной ГКА, внечерепной ГКА (ГКА крупных сосудов, обычно включающий аорту и ее крупные супрааортальные ветви), конституциональный ГКА и фенотип, который клинически проявляется как РПМ в сочетании с инструментальными, но не клиническими признаками васкулита [16]. Наиболее часто в патологический процесс вовлечены краниальные артерии: височные, глазные, задние цилиарные и позвоночные [17]. Однако необходимо помнить, что изменения стенок этих артерий удается выявить далеко не у всех боль-

ных [18, 19]. У 22–83% пациентов с недавно диагностированным ГКА имеются инструментальные признаки васкулита внечерепных артерий, сходные с таковыми при артериите Такаясу [20]. Выживаемость больных ГКА не отличается от популяционной [21]. Наиболее частыми причинами смерти являются заболевания сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, а также поражение органов дыхания в рамках инфекционного процесса в связи с проведением иммуносупрессивной терапии [22].

За последнее десятилетие возросла осведомленность о ГКА [23], однако диагностика заболевания по-прежнему вызывает трудности, а прогноз не всегда благоприятен [23]. **Целью** нашего исследования было оценить спектр клинических проявлений, результаты лабораторных и инструментальных исследований, частоту рецидивов и выживаемость у пациентов с гигантоклеточным артериитом.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты с диагнозом ГКА в сочетании с РПМ или без нее, которые проходили обследование и лечение в Клинике им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 1998 по 2022 г. Диагнозы ГКА и РПМ были установлены на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с использованием одного из трех наборов классификационных критериев: критериев Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1990 г., пересмотренных критериев ACR от 2016 г. и/или новых критериев ACR и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г., а также определения, принятого на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [24–26]. РПМ диагностировали на основании критериев ACR/EULAR 2012 г. [27].

Критериями включения были: возраст старше 50 лет на момент дебюта заболевания; наличие подтвержденного диагноза ГКА или ГКА с РПМ; наличие добровольного информированного согласия.

Из исследования исключены пациенты, у которых после установления диагноза ГКА обнаружена онкологическая или инфекционная патология, вызванная вирусами гепатита В, С, а также ВИЧ-инфекция.

Пациенты с подтвержденным диагнозом ГКА были дополнительно классифицированы как имеющие один из четырех клинических фенотипов:

- Черепной ГКА: головная боль, нарушение зрения.
- Внечерепной ГКА: разница артериального давления на руках/ногах, отсутствие пульса на одной из рук/ног.
- ГКА с преобладанием конституциональных симптомов (конституциональный ГКА): лихорадка, слабость, снижение массы тела на 2 кг и более, утомляемость.
- ГКА с изолированными клиническими признаками РПМ (боли в крупных суставах, мышцах шеи и/или плечевого/тазового пояса), но инструментально верифицированным ГКА.

Для оценки воспалительной активности васкулита проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование височных артерий ($n=61$), компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением ($n=5$), КТ-ангиография ($n=6$), магнитно-резонансная томография (МРТ; $n=4$), МР-ангиография ($n=3$) и позитронно-эмиссионная томография/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ; $n=47$).

Под общей выживаемостью понималось время от момента постановки диагноза и до момента смерти или завершения наблюдения; под безрецидивной выживаемостью — время от даты постановки диагноза до обострения заболевания, смерти пациента или завершения наблюдения [28].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (№ 01-21 от 22.01.2021).

Статистический анализ

Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных значений и частот (%), а количественные — в виде медианы и межквартильного интервала для величин с ненормальным распределением. Для сравнения количественных данных между независимыми груп-

пами использовали критерий Манна — Уитни. Общую и безрецидивную выживаемость анализировали с помощью таблиц дожития и метода Каплана — Мейера. Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США) и MedCalc Software 20.121 (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Результаты

В исследование были включены 166 больных ГКА, среди них было 128 (77,1%) женщин и 38 (22,9%) мужчин; медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 67,0 [61,0; 72,0] лет, медиана срока динамического наблюдения — 2,0 [2,6; 3,9] года. В 94 (56,6%) случаях ГКА сочетался с РПМ. В начале заболевания клинические проявления РПМ наблюдались у 81 (86,2%) из 94 пациентов.

Клиническая картина

Наиболее частым проявлением ГКА была головная боль различной локализации, которую отмечали 135 (81,3%) из 166 пациентов. Она чаще возникала в височной области ($n=80$; 59,3%), поражение нескольких областей отмечалось у 43 (31,9%) пациентов, боли в затылочной, лобной и теменных областях — у 5 (3,7%), 4 (2,9%) и 3 (2,2%) больных соответственно. В группе с вовлечением нескольких областей головы ($n=43$) поражение височной артерии отмечено у 42 (97,7%), затылочной — у 29 (67,4%), теменной области — у 16 (37,2%), лобной области — у 15 (34,9%) пациентов. У 4 (2,9%) пациентов наблюдалось вовлечение всех перечисленных областей.

Другими распространенными клиническими проявлениями были слабость ($n=105$; 64,0%) и повышение температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$ ($n=104$; 63,8%). При этом медиана максимальной температуры тела до начала лечения составила 38,2 [38,0; 38,9] $^\circ\text{C}$. У 43 (26,2%) пациентов было отмечено снижение массы тела; медиана максимальной потери массы тела составила 6 [4; 10] кг. Все симптомы, встречавшиеся во время первичного приема, приведены на рисунке 1.

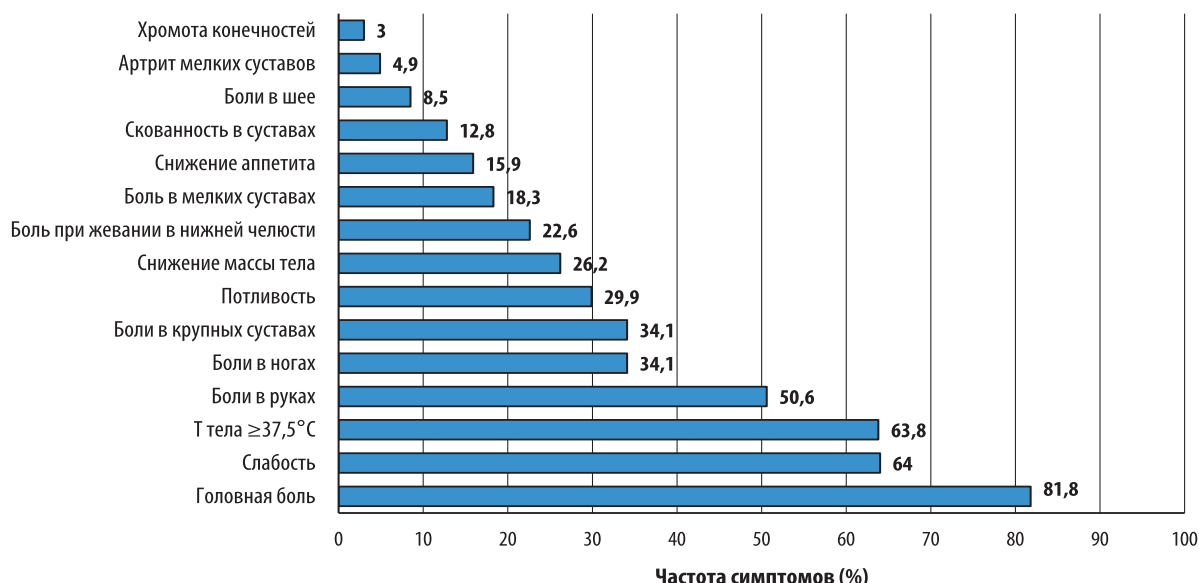


Рис. 1. Частота выявления симптомов гигантоклеточного артериита во время первичного приема

Наиболее частым симптомом при поражении органа зрения являлось снижение остроты зрения на момент начала заболевания, которое наблюдалось в 40 (24,1%) случаях. Также пациенты предъявляли жалобы на внезапно возникшую боль в глазу ($n=24$; 14,5%), появление мушек перед глазами ($n=20$; 12,1%) и выпадение полей зрения ($n=15$; 9,0%). Наиболее тяжелый вариант поражения органа зрения с полной утратой зрения на один глаз наблюдался у 17 (10,2%) пациентов.

В качестве лабораторных маркеров острофазового воспаления использовались СОЭ и СРБ. Результаты определения СОЭ известны для 125 (75,3%) больных (медиана — 60 [46,0; 70,0] мм/ч), уровень СРБ определялся у 92 (55,4%) пациентов (медиана — 31,5 [7,0; 80,0] мг/л).

Клиническая и лабораторная картина по фенотипам

В зависимости от преобладания клинических проявлений пациенты были распределены по четырем фенотипам, наиболее частым среди которых был черепной. У 130 пациентов было отмечено повышение маркеров острофазового воспаления (табл. 1).

Инструментальная диагностика

В нашей когорте биопсия височной артерии (БВА) была проведена только 10 пациентам. Примечательно, что лишь у 5 из них данные морфологического исследования подтвердили диагноз ГКА, в то время как в остальных случаях диагноз установлен благодаря клинико-лабораторным показателям ($n=2$), изменениям, выявленным при МРТ ($n=1$) и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ ($n=2$).

Инструментальные методы исследования

С помощью инструментальных методов исследования диагноз ГКА был подтвержден у 100 (60,2%) из 166 больных: у 44 (26,5%) — по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) височной артерии, у 43 (25,9%) — по данным 18F-ФДГ ПЭТ/КТ, у 4 (2,4%) — по данным МРТ головы и грудного отдела аорты, у 2 (1,2%) — по данным МР-ангиографии, у 5 (3,0%) — по данным КТ-ангиографии, у 2 (1,2%) — по данным КТ грудной части аорты с контрастом.

Всего УЗДГ проведена 61 (36,8%) из 166 пациентов, у 44 (72,1%) из них выявлено утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) височной артерии (медиана — 0,4 [0,3; 0,6] мм), у 17 толщина КИМ оставалась в пределах нормы ($\leq 0,2$ мм).

При проведении МРТ, КТ с контрастным усилением, МР-ангиографии и КТ-ангиографии поражение височной артерии верифицировано только у 1 больного, в остальных случаях наблюдались преимущественно изменения сосудов шеи ($n=9$) или грудного отдела аорты ($n=12$).

Лечение

Медиана времени от появления первых симптомов заболевания до начала лечения составляла 2 [1; 6] месяца. Препаратами выбора при назначении лечения были глюкокортикоиды (ГК), которые применяли у 158 больных; 8 пациентов отказались от проведения терапии. Проводилось лечение преднизолоном, медиана дозы которого составила 30 [20; 40] мг. Медиана промежутка времени от назначения ГК до снижения дозы в связи с достижением клинико-лабораторного эффекта составила 31 [23; 61] день. Снизить дозу ГК до полной отмены удалось 43 (27,0%) пациентам, медиана продолжительности терапии ГК в этой подгруппе составила 12 [9,0; 17,3] месяцев. В связи с развитием обострений на фоне снижения дозы ГК или исходно недостаточной эффективностью терапии у 71 (42,8%) пациента к терапии присоединены базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Наиболее часто назначался метотрексат: его получали 49 (31,0%) из 158 пациентов (медиана начальной дозы — 15 [7,5; 15] мг/нед.), 13 (8,2%) пациентов принимали гидроксихлорохин (медиана начальной дозы — 400 [200; 400] мг/сут.), 9 (5,7%) — лефлуномид (медиана начальной дозы — 20 [17,5; 20,0] мг/сут.).

В дальнейшем у 6 пациентов метотрексат был отменен в связи с рецидивом ГКА, у 3 пациентов развился лекарственный гепатит, у 2 пациентов отмечалась рецидивирующая герпетическая инфекция. У 3 из этих пациентов метотрексат был заменен на лефлуномид, у 3 — на гидроксихлорохин. Оставшиеся 5 пациентов завершили свое наблюдение непосредственно после отмены метотрексата.

Таблица 1. Частота симптомов и лабораторные данные при различных фенотипах

Симптомы	Черепной фенотип ($n=135$)	Конституциональный фенотип ($n=16$)	Внечерепной фенотип ($n=5$)	РПМ клинически, ГКА инструментально ($n=10$)
Головная боль	135 (100)	0	0	0
Боль при жевании в нижней челюсти	37 (27,4)	0	0	0
Поражение органа зрения	40 (29,6)	0	0	0
Лихорадка	87 (64,4)	15 (93,8)	2 (40,0)	6 (60,0)
Потеря веса	38 (28,2)	4 (25,0)	1 (20,0)	3 (30,0)
Отсутствие пульса на лучевой/сонной артериях	6 (4,4)	0	5 (100)	0
Боли в суставах	47 (34,8)	7 (43,8)	1 (20,0)	2 (20,0)
Симптомы ревматической полимиалгии	69 (51,1)	6 (37,5)	2 (40,0)	10 (100)
СОЭ* по Вестергрену (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,0 [45,0; 70,0]	71,0 [62,0; 88,0]	7,0 [6,5; 43,5]	—
СРБ** (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [7,1; 73,4]	60,0 [19,5; 102,3]	38,0 [19,0; 57,0]	—

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; РПМ — ревматическая полимиалгия; ГКА — гигантоклеточный артериит; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; * — СОЭ известна у 115 пациентов с черепным ГКА, у 7 пациентов с конституциональным фенотипом, у 3 пациентов с внечерепным фенотипом; ** — уровень СРБ определялся у 83 пациентов с черепным ГКА, у 7 пациентов с конституциональным фенотипом, у 2 пациентов с внечерепным фенотипом

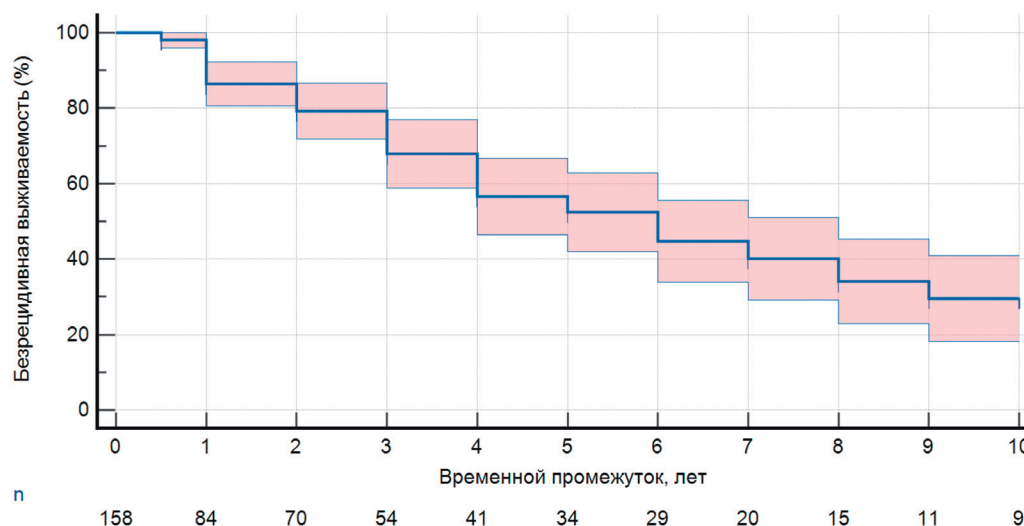


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость (метод Каплана – Мейера): цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (I); в анализ не были включены 8 пациентов, которые отказались от проведения терапии

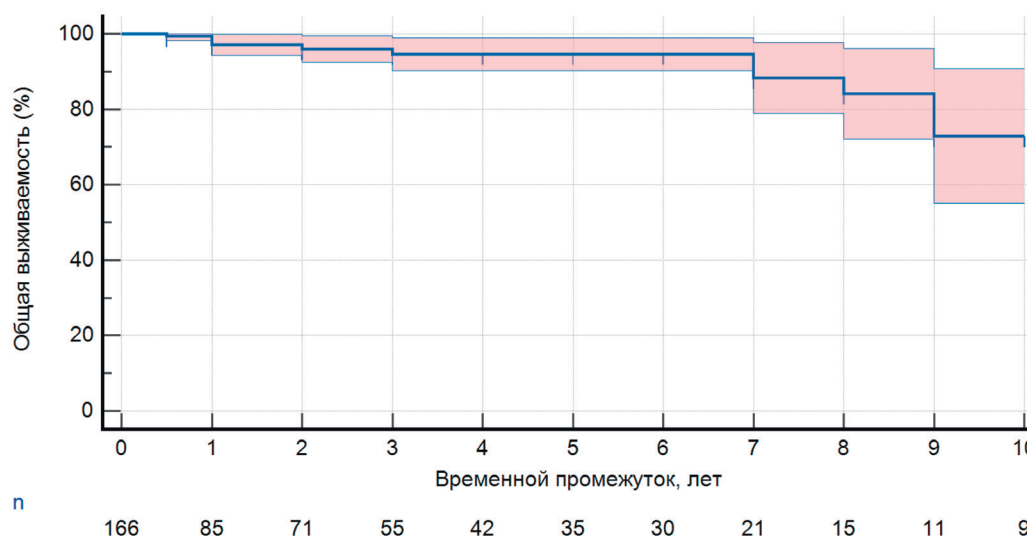


Рис. 3. Общая выживаемость (метод Каплана – Мейера): цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (I)

У 5 из 9 пациентов, принимавших лефлуномид, отмечались нежелательные явления (НЯ): герпетическая инфекция, полинейропатия.

В 5 случаях невозможность снижения дозы ГК, неэффективность или НЯ терапии БПВП потребовали применения генно-инженерных биологических препаратов: инфликсимаба ($n=2$), тоцилизумаба ($n=2$), левилимаба ($n=1$). У всех этих пациентов достигнута клиническая ремиссия.

Безрецидивная выживаемость

Обострения заболевания были зарегистрированы у 73 (44,0%) больных. Медиана продолжительности ремиссии до первого обострения составила 8,0 [4,0; 17,8] месяцев, периода наблюдения пациентов с обострениями в анамнезе – 21,0 [8,0; 54,0] месяц. Однолетняя безрецидивная выживаемость – 86,4% [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 80,5; 92,3], пятилетняя – 52,4% [95% ДИ: 42,0; 62,8], десятилетняя – 29,5% [95% ДИ: 18,1; 40,9] (рис. 2). Следует отметить, что после 2 лет значительно сократилось количество пациентов, находящихся

под наблюдением. В связи с этим снижение безрецидивной выживаемости, вероятнее всего, связано с выпадением пациентов из исследования, а не с увеличением смертности.

Общая однолетняя выживаемость пациентов с ГКА составила 97,1% [95% ДИ: 94,3; 99,9], пятилетняя – 94,6% [95% ДИ: 90,2; 99,0], десятилетняя – 72,9% [95% ДИ: 55,1; 90,7] (рис. 3).

Общая выживаемость также была оценена у пациентов с ГКА в зависимости от пола. У мужчин однолетняя выживаемость составила 97,4% [95% ДИ: 92,3; 100], пятилетняя – 91,3% [95% ДИ: 78,8; 100,0], десятилетняя – 73,0% [95% ДИ: 39,5; 100]; у женщин – соответственно 97,2% [95% ДИ: 94,1; 100], 95,5% [95% ДИ: 91,0; 100] и 70,6% [95% ДИ: 48,3; 92,9] (рис. 4). При сравнении данных статистически значимых различий не выявлено ($p=0,557$).

За всё время наблюдения умерли 12 (10,2%) пациентов, в том числе 9 (7%) из 128 женщин и 3 из 38 (8%) мужчин. Причины смерти включали острый инфаркт миокарда ($n=2$), инсульт ($n=2$) и рак молочной железы ($n=1$). У 7 больных причина смерти не была установлена.

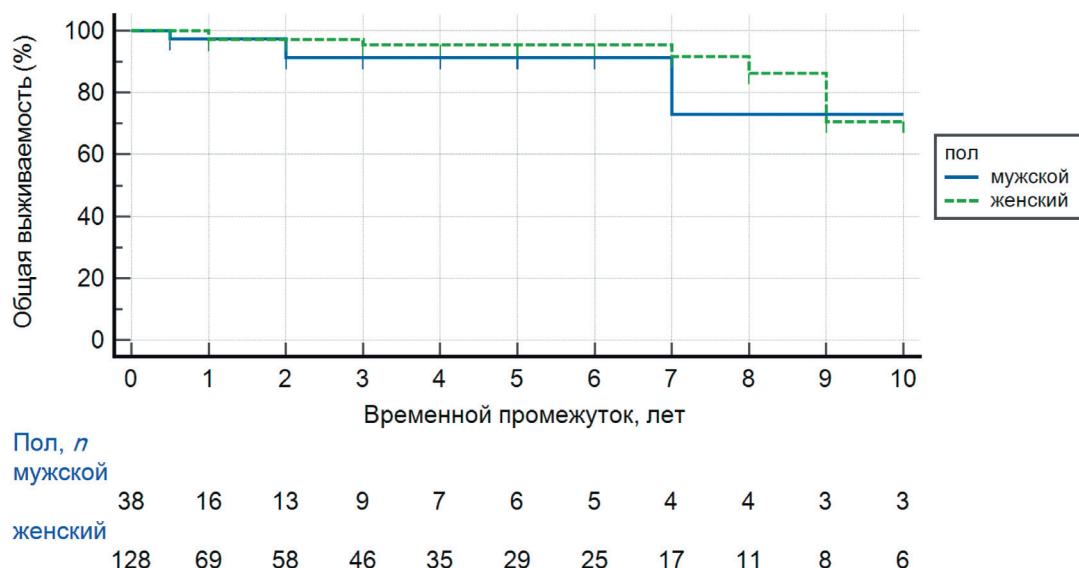


Рис. 4. Общая выживаемость с учетом пола (метод Каплана – Мейера)

Обсуждение

Наблюдавшаяся в настоящем исследовании группа больных ГКА является наиболее крупной среди описанных в отечественной литературе.

Ее демографические характеристики согласуются с соответствующими показателями, представленными в других публикациях. Как и в работах зарубежных авторов, среди наших пациентов преобладают женщины (77,1%) [29], а медиана возраста начала заболевания составляет 67 лет (по литературным данным – 73 года) [30]. Высокая частота развития РПМ при ГКА, которая в работах других авторов достигает 40–60%, подтверждается и нашими данными (56,6 %) [31].

Известно, что основными жалобами при ГКА являются впервые возникшая головная боль [32], нарушение зрения, боль в челюсти при жевании, реже встречаются перемежающаяся хромота конечностей, отсутствие пульса на периферических артериях [33, 34]. До половины пациентов отмечают конституциональные симптомы, такие как лихорадка, недомогание, депрессия, анорексия и потеря веса [35]. В настоящей работе были получены аналогичные данные: головную боль отмечали 82%, нарушение зрения – 24%, боль в челюсти при жевании – 23%, лихорадку – 64% пациентов.

Золотым стандартом диагностики заболевания по-прежнему остается БВА. Наличие в биоптате хронического гранулематозного воспаления [6] позволяет верифицировать диагноз ГКА, однако БВА – инвазивное хирургическое вмешательство, информативность которого зависит от размера полученного фрагмента, продолжительности приема ГК до манипуляции (не более 3 дней) и опыта патоморфолога, который проводит исследование [36, 37]. Ранее уже отмечалось, что отрицательный результат БВА не является основанием для изменения терапевтической тактики при подозрении на ГКА [38]. В настоящем исследовании для диагностики ГКА были использованы преимущественно инструментальные методы. При этом диагноз ГКА был подтвержден у 100 из 166 пациентов, в основном при помощи УЗДГ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ.

УЗДГ является важным инструментом в диагностике ГКА, и с увеличением качества оборудования для УЗДГ стало возможным точное измерение КИМ височных артерий. В нашем исследовании у 44 пациентов толщина КИМ была $\geq 0,3$ мм. Считается, что такое увеличение данного показателя является признаком ГКА [39].

18F-ФДГ ПЭТ/КТ помогает оценить активность заболевания и степень поражения [4]. В другой нашей работе диагноз с помощью 18F-ФДГ ПЭТ/КТ удалось подтвердить у 91% из 47 пациентов [40]. В зарубежных исследованиях частота подтверждения диагноза при использовании данного метода варьировала от 22 до 85% [41, 42]. Наиболее часто встречается поражение грудной и брюшной части аорты, что было подтверждено как в нашем исследовании [39], так и в работах других авторов [43, 44]. Важно помнить и об ограничениях метода: при поражении только черепных артерий он менее информативен из-за близости головного мозга. Кроме того, существует риск получения ложноположительного результата и гипердиагностики васкулита в связи с наличием атеросклероза [45].

Такие инструментальные исследования, как УЗДГ, МРТ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ позволяют выявить поражение внечерепных артерий, которое протекает бессимптомно, в связи с чем картина болезни формально соответствует черепному фенотипу [46, 47]. Так, в нашем исследовании с помощью МРТ было диагностировано поражение сосудов шеи у 3 пациентов с головной болью.

Визуализация может иметь большое значение для больных с подозрением на ГКА, не имеющих классических черепных проявлений, а также в случаях рефрактерного к лечению РПМ. Лучший метод визуализации для исследования внечерепного фенотипа ГКА пока не определен.

Стандартом лечения ГКА являются ГК [48, 49]. В наблюдательных когортных исследованиях развитие обострений отмечалось у 34–62% пациентов [50, 51]; в настоящей работе этот показатель составлял 44%. В качестве стероид-сберегающего препарата в нашей когорте, как и в других странах, использовался метотрексат [48, 49, 52]. Переключение с метотрексата на другие БПВП связано

с развитием НЯ. В частности, 5 (10%) нашим пациентам, потребовалась замена метотрексата из-за развития синдрома цитолиза, рецидивирующей инфекции. В недавно опубликованном исследовании расстройство пищеварительного тракта, инфекции и одышка были ключевыми НЯ, которые потребовали отмены метотрексата у 9 (18%) пациентов [53].

В работах других авторов однолетняя и пятилетняя безрецидивная выживаемость составляли соответственно 72,2 и 47,0% [54, 55], что согласуется с полученными нами результатами, хотя в нашей группе эти показатели были несколько выше и составили 86,4 и 52,4% соответственно.

Пятилетняя общая выживаемость наших пациентов с ГКА составила 94,6%, что было сопоставимо с результатами итальянских и норвежских авторов (87,0 и 97,0%, соответственно) [56, 57]. Стоит отметить, что в настоящем исследовании выживаемость не зависела от пола: десятилетняя выживаемость достигала 73,0% у мужчин и 70,6% у женщин ($p=0,557$). В систематическом обзоре, выполненном С.Л. Hill и соавт. [58], данных, свидетельствующих об увеличении смертности в зависимости от пола, также не выявлено.

Заключение

Инструментальные методы обеспечивают возможность неинвазивной верификации диагноза ГКА, в том числе у пациентов с внеочерпным поражением, и являются доступной и информативной альтернативой БВА. Учитывая высокую частоту обострения заболевания, пациенты с ГКА требуют длительного наблюдения, в особенности в течение первого года после установления диагноза. Пятилетняя общая выживаемость наших больных, равная 94,6%, была сопоставима с данными международных 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

- Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic review. *JAMA*. 2016;315(22):2442-2458. doi: 10.1001/jama.2016.5444
- Weyand CM, Goronzy JJ. Medium-and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003;349(2):160-169. doi: 10.1056/NEJMra022694
- Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med*. 2014;371(1):50-57. doi: 10.1056/NEJMcip1214825
- Мешков АД, Новиков ПИ, Фомин ВВ, Моисеев СВ. Гигантоклеточный артериит: трудности диагностики и методы лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(2):48-54. [Meshkov AD, Novikov PI, Fomin VV, Moiseev SV. Giant cell arteritis: Diagnostic and treatment. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(2):48-54 (In Russ.)].
- Сатыбалдыев АМ. Гигантоклеточный артериит. Часть I. Терминология, классификация, клинические проявления, диагностика. *Современная ревматология*. 2012;(3):23-27. [Satybaldyev AM. Giant cell arteritis. Part I. Terminology, classification, clinical manifestations, diagnosis. *Modern Rheumatology Journal*. 2012;(3):23-27 (In Russ.)]. doi: 14412/1996-7012-2012-741
- Nesher G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48:73-75. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.017
- Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):633-639. doi: 10.1002/art.30155
- Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Revisiting the concept of the disease. *Rheumatology*. 2017;56(4):506-515. doi: 1093/rheumatology/kew273
- Wigley RD, Zhang NZ, Zeng QY, Shi CS, Hu DW, Couchman K, et al. Rheumatic diseases in China: ILAR-China study comparing the prevalence of rheumatic symptoms in northern and southern rural populations. *J Rheumatol*. 1994;21(8):1484-1490.
- Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS. The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol*. 1983;26(10):1214-1219. doi: 10.1002/art.1780261007
- Мешков АД, Маслянский АЛ, Ткачева ОН, Мазуров ВИ. Лечение гигантоклеточного артериита: современные возможности и перспективы стероид-сберегающей терапии. *Терапия*. 2023;1(9):78-88. [Meshkov AD, Maslyansky AL, Tkacheva ON, Mazurov VI. Treatment of giant cell arteritis: Current possibilities and prospects of steroid-sparing therapy. *Therapy*. 2023;1(9):78-88 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2023.1.78-88
- Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunter GG. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 1993;100(4):550-555. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31608-8
- Weyand CM, Liao YJ, Goronzy JJ. The immunopathology of giant cell arteritis: Diagnostic and therapeutic implications. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(3):259. doi: 10.1097/WNO.0b013e318268aa9b
- Kermani TA, Sreih AG, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):322-328. doi: 10.1093/rheumatology/kex397
- Мухин НА, Мешков АД, Новиков ПИ, Моисеев СВ, Щербак ВД, Манукова ВА, и др. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(3):79-85. [Mukhin NA, Meshkov AD, Novikov PI, Moiseev SV, Scherbakova VD, Manukova VA, et al. Giant cell arteritis: Clinical manifestations and methods of early diagnosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2015;24(3):79-85 (In Russ.)].
- de Boysson H, Liozon E, Ly KH, Dumont A, Delmas C, Aouba A. The different clinical patterns of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 117(2)):57-60.
- Gajree S, Borooah S, Dhillon N, Goudie C, Smith C, Aspinall P, et al. Temporal artery biopsies in south-east Scotland: A five year review. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017;47(2):124-128. doi: 10.4997/JRCPE.2017.203
- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Новиков ПИ, Семенова ЕН, Моисеев СВ. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(1):70-74. [Novikov PI, Semenova EN, Moiseev SV. Modern nomenclature of systemic vasculitis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2013;22(1):70-74 (In Russ.)].

20. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: A population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1989-1994. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202408
21. Breuer GS, Poltorak V, Neshet G. Survival of patients with giant cell arteritis: A controversial issue. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(Suppl 124):210-213.
22. Schmidt J, Smail A, Roche B, Gay P, Salle V, Pellet H, et al. Incidence of severe infections and infection-related mortality during the course of giant cell arteritis: A multicenter, prospective, double-cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1477-1482. doi: 10.1002/art.39596
23. Mollan SP, Begaj I, Mackie S, O'Sullivan EP, Denniston AK. Increase in admissions related to giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in the UK, 2002–13, without a decrease in associated sight loss: Potential implications for service provision. *Rheumatology.* 2015;54(2):375-377. doi: 10.1093/rheumatology/keu433
24. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-1128. doi: 10.1002/art.1780330810
25. Salehi-Abari I. 2016 ACR revised criteria for early diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Autoimmune Dis Ther Approaches Open Access.* 2016;3:1-4.
26. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1647-1653. doi: 10.1136/ard-2022-223480
27. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. 2012;64:943-954. doi: 10.1002/art.34356
28. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan – Meier method). *BMJ.* 1998;317:1572-1580. doi: 10.1136/bmj.317.1712.1572
29. Majerovich K, Junek M, Khalidi N, Garner S. Duration of steroid therapy and temporal artery biopsy positivity in giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *J Rheumatol.* 2023;50(7):965-966. doi: 10.3899/jrheum.220860
30. Dagostin MA, Pereira RMR. Giant cell arteritis: Current advances in pathogenesis and treatment. Rijeka: IntechOpen; 2020. doi: 10.5772/intechopen.91018
31. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. *Lancet.* 2013;381(9860):63-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60680-1
32. Patil P, Williams M, Maw WW, Achilleos K, Elsideeg S, Dejaco C, et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: Results of a longitudinal observational cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S103-S106.
33. Ninet JP, Bachet P, Dumontet CM, Du Colombier PB, Stewart MD, Pasquier JH. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med.* 1990;88(1):13-20. doi: 10.1016/0002-9343(90)90121-s
34. Berti A, Campochiaro C, Cavalli G, Pepe G, Praderio L, Sabbadini MG, et al. Giant cell arteritis restricted to the limb arteries: An overlooked clinical entity. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):352-357. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.005
35. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: Prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(5):194-201. doi: 10.1097/MD.0000000000000033
36. Murchison AP, Gilbert ME, Bilyk JR, Eagle RC Jr, Pueyo V, Sergott RC, et al. Validity of the American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(4):722-729. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.045
37. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1594-1597. doi: 10.1093/rheumatology/keq039a
38. Moiseev SV, Smitienko I, Bulanov N, Novikov PI. The role of temporal artery biopsy in patients with giant-cell arteritis is debated. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):e31. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213282
39. Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2017;56(9):1479-1483. doi: 10.1093/rheumatology/kex143
40. Филатова ЕЕ, Буланов НМ, Мешков АД, Бородин ОО, Смитиенко ОИ, Чачило ЕВ, и др. Поражение экстракраниальных артерий при гигантоклеточном артериите по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(1):106-111. [Filatova EE, Bulanov NM, Meshkov AD, Borodin OO, Smitienko IO, Chachilo EV, et al. Damage to extracranial arteries in giant cell arteritis according to PET/CT. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):106-111 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-106-111
41. Henckaerts L, Gheysens O, Vanderschueren S, Goffin K, Blockmans D. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica – A prospective study of 99 patients. *Rheumatology.* 2018;57(11):1908-1916. doi: 10.1093/rheumatology/kex376
42. de Boysson H, Lambert M, Liozon E, Boutemy J, Maigné G, Ollivier Y, et al. Giant-cell arteritis without cranial manifestations: Working diagnosis of a distinct disease pattern. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e3818. doi: 10.1097/MD.00000000000003818
43. Malich L, Gühne F, Hoffmann T, Malich A, Weise T, Oelzner P, et al. Distribution patterns of arterial affection and the influence of glucocorticoids on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in patients with giant cell arteritis. *RMD Open.* 2022;8(2):e002464. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002464
44. Gribbons KB, Ponte C, Carette S, Craven A, Cuthbertson D, Hoffman GS, et al. Patterns of arterial disease in Takayasu arteritis and giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(11):1615-1624. doi: 10.1002/acr.24055
45. Förster S, Tato F, Weiss M, Czihal M, Rominger A, Bartenstein P, et al. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa.* 2011;40(3):219-227. doi: 10.1024/0301-1526/a000096
46. Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S, Haraldsen A, Hjorthaug K, Bogsrud TV, et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: A case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):184-193. doi: 10.1007/s00259-018-4106-0
47. Rottenburger C, Mensch N, Imfeld S, Aschwanden M, Glatz K, Staub D, et al. 18F-FDG PET/CT compared with ultrasound and biopsy for detection of vasculitis of the temporal artery branches. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20512. doi: 10.4414/smw.2021.20512
48. Hellmich B, Agüeda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
49. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349-1365. doi: 10.1002/art.41774
50. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(10):578-592. doi: 10.1038/nrrheum.2017.142

51. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. Disease relapses among patients with giant cell arteritis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1213-1217. doi: 10.3899/jrheum.141347
52. DeJaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2022-223429. doi: 10.1136/ard-2022-223429
53. Lavergne A, Dumont A, Deshayes S, Boutemy J, Maigné G, Silva NM, et al. Efficacy and tolerance of methotrexate in a real-life monocentric cohort of patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;60:152192. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152192
54. Dumont A, Parienti JJ, Delmas C, Boutemy J, Maigné G, Martin Silva N, et al. Factors associated with relapse and dependence on glucocorticoids in giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 2020;47(1):108-116. doi: 10.3899/jrheum.181127
55. Vautier M, Dupont A, de Boysson H, Comarmond C, Mirault T, Mekinian A, et al. Prognosis of large vessel involvement in large vessel vasculitis. *J Autoimmun*. 2020;108:102419. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102419
56. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Muratore F, Restuccia G, Cavazza A, et al. Incidence, prevalence, and survival of biopsy-proven giant cell arteritis in northern Italy during a 26-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):430-438. doi: 10.1002/acr.22942
57. Garen T, Lerang K, Hoffmann-Vold AM, Andersson H, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):313-320. doi: 10.1093/rheumatology/key285
58. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan JV, Lester S. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):513-519. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.015

Филатова Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0853-8967>
Николай М.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>
Мешков А.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108>
Бородин О.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-188X>
Смитиенко И.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1508-3975>
Чачило Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4268-2655>
Нартов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1561-6353>
Филатова А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3464>
Наумов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>
Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>
Сергей В.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Провоспалительная активация моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты)

А.И. Богатырева^{1,2}, Е.В. Герасимова², Т.В. Кириченко¹, Ю.В. Маркина¹, Т.В. Попкова², М.В. Шалыгина², Т.В. Толстик¹, А.М. Маркин¹, А.Н. Орехов¹

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» 117418, Российская Федерация, Москва, ул. Цюрупы, 3.
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery 117418, Russian Federation, Moscow, Tsyurupy str. 3
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Герасимова Елена Владимировна, gerasimovaev@list.ru
Contacts: Elena Gerasimova, gerasimovaev@list.ru

Поступила 12.09.2023
Принята 10.11.2023

В основе патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) лежит хроническое воспаление, одним из ключевых механизмов которого может быть аномальная активация макрофагов, приводящая к дальнейшему нарушению работы иммунной системы.

Цель исследования — оценка провоспалительной активации циркулирующих моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Материал и методы. В исследование включено 149 человек: 53 пациента с ревматоидным артритом (РА), 45 — с системной красной волчанкой (СКВ), 34 — с системной склеродермией (ССД), 17 участников без ИВРЗ, — в возрасте от 30 до 65 лет. Базальная и стимулированная добавлением липополисахаридов (ЛПС) секреция моноцитов была изучена в первичной культуре моноцитов, полученных путем иммуномагнитной сепарации из крови. Количественная оценка цитокинов интерлейкина 1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α), а также хемокина моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) производилась в культуральной жидкости методом иммуноферментного анализа. Провоспалительную активацию моноцитов рассчитывали как отношение секреции, стимулированной ЛПС, и базальной секреции.

Результаты. Базальная секреция всех изученных цитокинов была статистически значимо повышена по сравнению с контролем во всех группах пациентов с ИВРЗ, кроме секреции ИЛ-1β в группе СКВ. У больных ИВРЗ ЛПС-стимулированная секреция ФНО-α была повышена, а секреция MCP-1 — понижена по сравнению с группой контроля; ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-1β статистически значимо отличалась от контроля только в группе ССД. При РА активация моноцитов была снижена по всем цитокинам по сравнению с контролем, в группе СКВ — по ФНО-α и MCP-1, в группе ССД — по MCP-1.

Заключение. Снижение провоспалительной активации моноцитов у пациентов с ИВРЗ обусловлено высоким уровнем базальной секреции цитокинов, что может приводить к нарушениям адекватного иммунного ответа при данных заболеваниях и являться важным звеном патогенеза хронического воспаления.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, активация моноцитов, провоспалительные цитокины, ФНО-α, ИЛ-1β, MCP-1

Для цитирования: Богатырева АИ, Герасимова ЕВ, Кириченко ТВ, Маркина ЮВ, Попкова ТВ, Шалыгина МВ, Толстик ТВ, Маркин АМ, Орехов АН. Провоспалительная активация моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):744–750.

PRO-INFLAMMATORY ACTIVATION OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Anastasia I. Bogatyreva^{1,2}, Elena V. Gerasimova², Tatiana V. Kirichenko¹, Yuliya V. Markina¹, Tatiana V. Popkova², Maria V. Shalygina², Taisiya V. Tolstik¹, Alexander M. Markin¹, Alexander N. Orekhov¹

The pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs) is based on chronic inflammation, one of the mechanisms of which may be abnormal activation of macrophages, leading to further disruption of the immune system.

The aim — to evaluate the pro-inflammatory activation of circulating monocytes in patients with IRDs.

Material and methods. The study included 149 participants: 53 patients with rheumatoid arthritis (RA), 45 — with systemic lupus erythematosus (SLE), 34 — with systemic scleroderma (SSc) and 17 participants without IRD, aged 30 to 65 years. Basal and lipopolysaccharide (LPS)-stimulated secretion of monocytes was studied in a primary culture of monocytes obtained by immunomagnetic separation from blood. Quantitative assessment of the cytokines tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin 1β (IL-1β) and the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) was carried out in the culture fluid by ELISA. Pro-inflammatory activation of monocytes was calculated as the ratio of LPS-stimulated and basal secretions.

Results. It was shown that the basal secretion of all studied cytokines was significantly increased in all groups of patients with IRDs, except for the secretion of IL-1β in the SLE group, compared with the control. LPS-stimulated secretion of TNF-α was increased and MCP-1 was decreased in patients with IRDs compared to the control group; LPS-stimulated IL-1β secretion only in the SSc group was significantly different from the control group. In the RA group, monocyte activation was reduced for all cytokines compared to the control, in the SLE group — for TNF-α and MCP-1, in the SSc group — for MCP-1.

Conclusion. The decrease in pro-inflammatory activation of monocytes in patients with IRDs is due to a high level of basal secretion of cytokines, which can lead to disruption of the adequate immune response in these diseases and is an important link in the pathogenesis of chronic inflammation.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, monocyte activation, proinflammatory cytokines, TNF- α , IL-1 β , MCP-1

For citation: Bogatyreva AI, Gerasimova EV, Kirichenko TV, Markina YuV, Popkova TV, Shalygina MV, Tolstik TV, Markin AM, Orekhov AN. Pro-inflammatory activation of monocytes in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):744–750 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-744-750

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) представляют собой большую гетерогенную группу системных хронических болезней, которые ведут к необратимым органным повреждениям, инвалидности и преждевременной смертности [1, 2]. Наиболее частыми ИВРЗ являются ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия (ССД). Ключевыми патогенетическими механизмами ИВРЗ считаются продукция аутоантител, гиперсекреция медиаторов воспаления и образование иммунных комплексов, а также нарушение толерантности иммунной системы [3–5]. Наличие аутореактивных В- и Т-клеток и продукция аутоантител указывают на то, что адаптивная иммунная система имеет решающее значение в патогенезе ИВРЗ, но его нельзя объяснить только этими механизмами, и врожденный иммунный ответ может играть важную роль в развитии хронического воспаления при ИВРЗ [6]. Характерная для него аномальная активация моноцитов и макрофагов приводит к дальнейшему нарушению работы иммунной системы [7]. Периферические моноциты рекрутируются в область поражения под действием ряда факторов, в том числе провоспалительных цитокинов, и дифференцируются в макрофаги, которые в дальнейшем участвуют в иммунных реакциях [8].

Одной из причин развития РА является дисбаланс между классически активированными (M1) и альтернативно активированными (M2) макрофагами, которые экспрессируют различные рецепторы, цитокины, хемокины, факторы роста и эффекторные молекулы [9]. Также известно, что увеличение промежуточной субпопуляции моноцитов, которые в дальнейшем мигрируют в зоны поражения и дифференцируются в провоспалительные макрофаги, положительно коррелирует с активностью РА [10]. Поляризованные макрофаги секретируют избыточное количество провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию хронического воспаления, сопровождающегося формированием деструктивных изменений суставов [11]. В последние годы широко изучается роль врожденного иммунитета в патогенезе СКВ, в частности, было показано, что моноциты и макрофаги у пациентов с СКВ также продуцируют медиаторы воспаления и, кроме того, принимают непосредственное участие в презентации антигена аутореактивным Т-клеткам [12]. Макрофаги, поляризованные по провоспалительному фенотипу, обнаруживаются в почках при волчаночном нефрите и могут способствовать развитию осложнений при СКВ [13]. В периферической крови и пораженной коже пациентов с ССД также происходит увеличение числа моноцитов и активированных макрофагов, которые являются основным источником цитокинов, индуцирующих фиброз тканей [14].

Цель работы — провести оценку провоспалительной активации циркулирующих моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование были включены 149 человек: 53 пациента с РА, 45 пациентов с СКВ, 34 пациента с ССД и 17 участников без ИВРЗ, сопоставимых по полу и возрасту.

Критериями включения были: достоверный диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [15], достоверный диагноз СКВ, соответствующий критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR 2012 г. [16], или достоверный диагноз ССД, соответствующий критериям ACR/EULAR 2013 г. [17]. Критерии исключения: возраст моложе 18 или старше 75 лет; наличие сахарного диабета, онкологических заболеваний, декомпенсированной почечной или печеночной недостаточности, хронической сердечно-сосудистой недостаточности III–IV класса по NYHA (New York Heart Association). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотренной версией 2013 г. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой 10 февраля 2022 г. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом ($n=53$)

Показатели	Значения
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	55 [42; 67]
Пол: женский / мужской, n (%)	39 (74) / 14 (26)
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [0,8; 13,1]
Стадия, n (%)	
– ранняя	16 (30)
– развернутая	30 (57)
– поздняя	7 (13)
Внесуставные проявления, n (%)	22 (42)
Индекс активности DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,5; 6,7]
Степень активности, n (%)	
– низкая	–
– умеренная	15 (28)
– высокая	38 (72)
Рентгенологическая стадия: I / II / III / IV, %	14 / 61 / 20 / 5
РФ+, n (%)	42 (80)
АЦЦП+, n (%)	38 (72)
Прием НПВП, n (%)	19 (35)

Примечание: Ме – медиана; DAS28 – Disease Activity Score 28; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Характеристика больных РА, СКВ и ССД при включении в исследование представлена в таблицах 1, 2 и 3 соответственно.

Большинство пациентов с РА (74%) были женского пола, медиана возраста составила 55 [42; 67] лет, медиана длительности РА — 6,7 [0,8; 13,1] года. Чаще были зафиксированы ранняя (30%) и развернутая (57%) стадии заболевания. Активность РА была высокой (3-й степени) у большинства больных (72%), медиана оценки по DAS28 (Disease Activity Score 28) составила 6,2 [5,5; 6,7]. Внесуставные проявления имели около половины больных. Большинство пациентов с РА были серопозитивны по IgM-ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду.

Как видно из таблицы 2, среди пациентов с СКВ преобладали женщины (87%) со средней (42%) или высокой (47%) активностью болезни по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000). Поражение почек выявлено в 22% случаев, суставов — в 60%, гематологические нарушения — в 47%, позитивность по антинукле-

арному фактору — в 100%, по антителам к двуспиральной ДНК — в 53%. Индекс повреждения SLICC был минимальным (медиана — 0,4 [0,1; 0,5]).

Подавляющее большинство больных ССД (85%) были женского пола, среднего возраста, с умеренной длительностью заболевания (табл. 3). Преобладали пациенты с лимитированной формой (85%), у большинства обнаружены синдром Рейно, утолщение кожи пальцев и дигитальная ишемия. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) было диагностировано у 21%, легочная артериальная гипертензия — у 12% больных. Наиболее часто из ССД-ассоциированных антител выявлялись антицентромерные антитела (АЦА), реже — антитела к топоизомеразе 1.

Пациенты с ИВРЗ не получали глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 35% больных РА.

В группу контроля вошли 13 женщин и 4 мужчин без ИВРЗ и других аутоиммунных заболеваний; медиана

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с системной красной волчанкой (n=45)

Показатели	Значения
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	41 [38; 57]
Пол: женский / мужской, n (%)	39 (87) / 6 (13)
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [1,8; 14,8]
Проявления СКВ, n (%)	
Острое поражение кожи	21 (47)
Хроническая кожная волчанка	7 (16)
Язвы слизистых оболочек	8 (18)
Нерубцовая алопеция	20 (44)
Артрит	27 (60)
Серозит	14 (31)
Нефрит	10 (22)
Нейропсихические нарушения	4 (9)
Гемолитическая анемия	8 (18)
Лейкопения/лимфопения	21 (47)
Тромбоцитопения	4 (9)
Иммунологические нарушения, n (%)	
АНФ+	45 (100)
Анти-дс-ДНК+	24 (53)
Анти-Sm+	13 (29)
аФЛ+	12 (27)
Гипокомплементемия	29 (64)
Положительная реакция Кумбса	10 (22)
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,7 [4; 14]
Активность СКВ, n (%)	
— низкая (SLEDAI-2K=1–5)	5 (11)
— средняя (SLEDAI-2K=6–10)	19 (42)
— высокая (SLEDAI-2K≥11)	21 (47)
ИП SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,4 [0,1; 0,5]

Примечание: Ме — медиана; СКВ — системная красная волчанка; АНФ — антинуклеарный фактор; анти-дс-ДНК — антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm — антитела к Smith-антигену, аФЛ — антитела к фосфолипидам, SLEDAI-2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП — индекс повреждения; SLICC — Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с системной склеродермией (n=34)

Показатели	Значения
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [38; 62]
Пол: женский / мужской, n (%)	29 (85) / 5 (15)
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [0,9; 12,4]
Форма ССД, n (%)	
— лимитированная	29 (85)
— диффузная	5 (15)
Индекс активности, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [0,8; 2,8]
Проявления ССД, n (%)	
Утолщение кожи пальцев:	
— склередема	17 (50)
— склеродактилия	12 (35)
Дигитальная ишемия:	
— дигитальные язвочки	13 (38)
— дигитальные рубчики	5 (15)
Телеангиэктазии	16 (47)
Синдром Рейно	30 (88)
Капилляроскопические изменения	28 (82)
Поражение легких:	
— легочная артериальная гипертензия	4 (12)
— ИПЛ	7 (21)
Поражение сердца	5 (15)
ССД-специфические аутоантитела, n (%)	
Антитела к топоизомеразе 1+	11 (32)
АЦА+	17 (50)
Антитела к РНП+	3 (9)

Примечание: Ме — медиана; ССД — системная склеродермия; ИПЛ — интерстициальное поражение легких; АЦА — антицентромерные антитела; РНП — рибонуклеопротеин

возраста составила 48 [32; 58] лет. Больные РА, СКВ, ССД и лица контрольной группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,3$), пациенты с ИВРЗ — по длительности болезни ($p=0,4$).

Для получения первичной культуры моноцитов из образцов цельной крови (объем 30 мл) была использована стандартная методика выделения лейкоцитарной фракции в градиенте фикола с последующим селективным выделением CD14⁺-клеток методом магнитной сепарации на колонках (Miltenyi Biotec Inc., США) с использованием парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec Inc., США). Полученные CD14⁺-моноциты высевали в две лунки 48-луночного планшета из расчета 500 000 клеток на лунку и культивировали в 0,5 мл бессывороточной среды X-VIVO (Lonza, Германия), содержащей L-глутамин, гентамицин и феноловый красный, при 37 °С. В первой лунке воспалительный ответ моноцитов стимулировали добавлением липополисахарида (ЛПС). В другой лунке стимуляция ЛПС не проводилась для оценки базальной секреции цитокинов. Клетки культивировали в течение 24 часов, после чего культуральную жидкость отбирали для последующего анализа секреции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1). Образцы культуральной жидкости хранили в морозильной камере при температуре -70 °С. Концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β и MCP-1 в образцах культуральной жидкости определя-

ли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Human TNF-alpha/TNFSF1A DuoSet ELISA, Human IL-1 beta/IL-1F2 DuoSet ELISA, Human CCL2/MCP-1 DuoSet ELISA (R&D Systems Inc., США).

Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием языка программирования R для статистических вычислений. Для определения статистически значимых различий между группами был использован тест Краскела — Уоллиса. При наличии статистически значимых различий проводили тест Данна с корректировкой p -значений по методу Холма, чтобы определить, какие группы различаются между собой. Для оценки статистической значимости различий между двумя выборками был использован U-критерий Манна — Уитни. Клинико-лабораторные данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

Для оценки провоспалительного статуса моноцитов была измерена базальная и ЛПС-стимулированная секреция ФНО- α , ИЛ-1 β и MCP-1. В таблице 4 представлены результаты ее измерения в первичной культуре моноцитов в группах РА, СКВ, ССД и в контроле.

Как следует из таблицы 4, базальная секреция ФНО- α была статистически значимо выше во всех группах

Таблица 4. Секреция провоспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов (пг/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]

Секреция цитокинов	РА 1	СКВ 2	ССД 3	Контроль 4	p
ФНО- α					
Базальная	313 [188–652]	140 [103–310]	134 [95–241]	62 [51–78]	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,012$ $p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}=0,001$
ЛПС-стимулированная	3365 [2030–6018]	2527 [1714–4740]	4852 [3166–5531]	2911 [2481–4554]	$p_{2-3}=0,018$
ИЛ-1 β					
Базальная	181 [126–254]	36 [29–87]	238 [120–261]	52 [45–87]	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,24$ $p_{3-4}=0,001$ $p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,009$
ЛПС-стимулированная	1064 [608–1712]	891 [521–1443]	1392 [1092–1932]	760 [640–1176]	$p_{1-4}=0,14$ $p_{2-4}=0,58$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{2-3}=0,01$
MCP-1					
Базальная	7082 [2537–19527]	7402 [4665–16802]	5200 [2739–12940]	1681 [1366–2382]	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}=0,001$
ЛПС-стимулированная	19580 [13127–40590]	39581 [25211–60835]	28107 [13199–64262]	43304 [33477–55945]	$p_{1-4}=0,025$ $p_{1-2}=0,031$

Примечание: РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; ССД — системная склеродермия; ЛПС — липополисахариды; ИЛ-1 β — интерлейкин 1 β ; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1)

пациентов с ИВРЗ по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), при этом базальная секреция ФНО- α в группе пациентов с РА была значительно выше, чем у пациентов с СКВ и ССД ($p<0,001$). ЛПС-стимулированная секреция ФНО- α моноцитами не различалась у пациентов с ИВРЗ и лиц контрольной группы. Хотя в группе пациентов с ССД ЛПС-стимулированная секреция ФНО- α была наиболее высока, она статистически значимо отличалась только от соответствующего показателя в группе СКВ ($p=0,018$).

Полученные результаты демонстрируют более высокую базальную секрецию ИЛ-1 β макрофагами пациентов с РА и ССД по сравнению с контролем и с группой СКВ ($p<0,01$). При ССД отмечалась более высокая ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-1 β , чем в контрольной группе и у пациентов с СКВ ($p<0,05$ в обоих случаях). ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-1 β в группах РА и СКВ была несколько выше, чем в контроле, но эти различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

Во всех группах пациентов с ИВРЗ наблюдались повышенные уровни базальной секреции МСР-1 по сравнению с контролем ($p<0,001$). При этом у лиц контрольной группы наблюдалась наиболее высокая ЛПС-стимулированная секреция МСР-1, которая была статистически значимо выше, чем у пациентов с РА ($p<0,05$). ЛПС-стимулированная секреция МСР-1 у пациентов с РА оказалась статистически значимо ниже, чем в группе СКВ ($p<0,05$).

Провоспалительную активацию моноцитов оценивали как соотношение ЛПС-стимулированной и базальной секреции цитокинов (рис. 1).

Провоспалительная активация моноцитов по ФНО- α статистически значимо различалась в группах РА и СКВ и была статистически значимо ниже, чем в контроле и при ССД ($p<0,001$ во всех случаях). Провоспалительная активация моноцитов по ИЛ-1 β была снижена у пациентов с РА по сравнению с контролем и с группой ССД ($p<0,001$ в обоих случаях); активация моноцитов по ИЛ-1 β в группах СКВ

и ССД статистически значимо не отличалась от соответствующего показателя контрольной группы. Активация моноцитов по МСР-1 была значительно снижена во всех группах пациентов с ИВРЗ по сравнению с контролем.

Обсуждение

В данном исследовании был изучен воспалительный ответ моноцитов, полученных от пациентов с РА, СКВ, ССД, в сравнении с условно здоровыми участниками исследования. Оценивался уровень базальной и стимулированной секреции медиаторов воспаления, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании ИВРЗ, в частности, цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , и хемокина МСР-1.

Результаты исследования демонстрируют высокий уровень базальной секреции ФНО- α во всех группах пациентов. Повышенная базальная секреция ФНО- α может быть связана с его активным участием в патогенезе всех изученных ИВРЗ. Известно, что ФНО- α входит в число ключевых цитокинов, участвующих в развитии синдрома активации макрофагов, который является одним из самых тяжелых осложнений ИВРЗ и наиболее часто встречается у пациентов с СКВ [18]. При РА высокий уровень ФНО- α приводит к активации фибробластов, которые рекрутируют воспалительные клетки в очаг поражения и секретируют цитокины, катепсины, матриксные металлопротеиназы и другие медиаторы воспаления, что приводит к деструктивным изменениям суставов [19]. При большинстве ИВРЗ отмечается взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов, в том числе ФНО- α , с активностью заболевания и эффективностью терапии [20–22].

Базальная и ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-1 β при РА и ССД была выше, чем в контроле. Высокий уровень ИЛ-1 β при ИВРЗ способствует активации Т-лимфоцитов, пролиферации В-клеток, росту фибробластов, индукции адгезивных молекул, стимуляции продукции других цитокинов и медиаторов воспаления, что приводит к хронизации воспалительного процесса [23]. При этом группа СКВ характеризуется низким уровнем базальной и стимулированной секреции ИЛ-1 β . Тем не менее, результаты ранее проведенных исследований подтверждают активное участие ИЛ-1 β в патогенезе СКВ. Так, на модели СКВ показано, что мыши с дефицитом ИЛ-1 β имели более низкий уровень антител к ДНК и менее выраженные проявления болезни [24]. В клинических исследованиях у пациентов с СКВ отмечается повышенная концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови [25], а в пораженных участках кожи – более высокий уровень экспрессии ИЛ-1 β [26].

Результаты исследования демонстрируют высокий уровень базальной секреции МСР-1 во всех группах пациентов с ИВРЗ. Это может свидетельствовать об активном участии МСР-1 в развитии хронического воспаления при РА, СКВ и ССД, что подтверждается в других исследованиях [27]. МСР-1, или CCL2 (C-C motif ligand 2) – цитокин, относящийся к группе CC-хемокинов (β -хемокинов), является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, а также Т-клеток памяти и дендритных клеток, к фокусам воспаления и продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции. МСР-1 играет важную роль в активации и миграции дополнительных моноцитов к очагу воспаления, что ведет к поддержанию воспаления [27]. При этом ЛПС-стимулированная секреция МСР-1 была ниже во всех группах пациентов

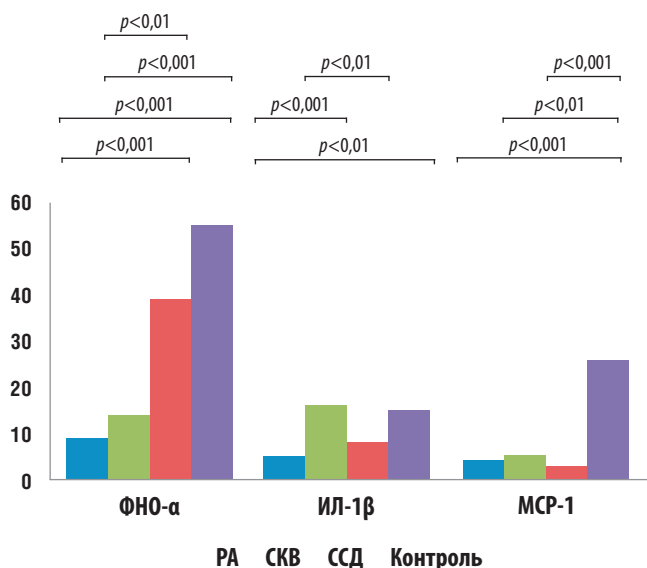


Рис. 1. Сравнение провоспалительной активации моноцитов в анализируемых группах: РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; ССД – системная склеродермия; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β ; МСР-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1)

с ИВРЗ по сравнению с контролем, а при РА статистически значимо отличалась от соответствующего показателя при СКВ и в контроле. Можно предположить, что сниженный уровень секреции МСР-1 после стимуляции ЛПС связан с истощением возможности клеток секретировать адекватное количество МСР-1 в ответ на воспалительный стимул вследствие высокой базальной секреции.

Активация моноцитов по ФНО- α у пациентов с РА и СКВ была статистически значимо снижена по сравнению с контролем. Провоспалительная активация по ИЛ-1 β при РА также была ниже, чем в контроле. Провоспалительная активация моноцитов по МСР-1 во всех группах пациентов с ИВРЗ была статистически значимо ниже, чем в контроле. В целом наблюдавшаяся в настоящем исследовании сниженная провоспалительная активация моноцитов у пациентов с ИВРЗ обусловлена высокими уровнями базальной секреции цитокинов. При этом ЛПС-стимулированная секреция у пациентов с ИВРЗ и в контроле в большинстве случаев статистически значимо не различалась. Согласно ранее опубликованным данным, циркулирующие моноциты пациентов с РА характеризуются снижением активации по сравнению со здоровыми лицами, поскольку демонстрируют сниженный ответ на ЛПС-стимуляцию [28].

Заключение

Таким образом, высокая базальная секреция цитокинов обуславливает снижение способности секретировать повышенное количество цитокинов в ответ на воспалительную стимуляцию, что, вероятно, приводит к нарушению иммунного ответа и может являться важным звеном в патогенезе хронического воспаления при ИВРЗ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00199 «Механизмы хронизации воспаления при аутоиммунных ревматических заболеваниях: роль митохондриальных мутаций и нарушения воспалительного ответа моноцитов».

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

- Kouchit Y, Morand L, Martis N. Mortality and its risk factors in critically ill patients with connective tissue diseases: A meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;98:83-92. doi: 10.1016/j.ejim.2022.02.006
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА, Амирджанова ВН. К 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология» Достижения ревматологии в начале XXI века. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(1): 5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, Nikininskaya OA, Amirdjanova VN. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):5-20 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20
- Ahsan H. Selfie: Autoimmunity, boon or bane. *J Immunoassay Immunochem.* 2017;38(3):235-246. doi: 10.1080/15321819.2017.1319861
- Yang S, Zhao M, Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14:14:1080310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080310
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):195-204. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):195-204 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-195-204
- Ma WT, Gao F, Gu K, Chen DK. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2019;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140
- Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. Immune modulation of some autoimmune diseases: The critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med.* 2017;15(1):36. doi: 10.1186/s12967-017-1141-8
- Pang J, Koh TJ. Proliferation of monocytes and macrophages in homeostasis, infection, injury and disease. *J Leukoc Biol.* 2023;9:qiad093. doi: 10.1093/jleuko/qiad093
- Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):486-493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):486-493 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493
- Prajzlerová K, Kryštůfková O, Komarc M, Mann H, Hulejová H, Petrováská N, et al. The dysregulation of monocyte subpopulations in individuals at risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1823-1831. doi: 10.1093/rheumatology/keaa518
- Wang Y, Han CC, Cui D, Li Y, Ma Y, Wei W. Is macrophage polarization important in rheumatoid arthritis? *Int Immunopharmacol.* 2017;50:345-352. doi: 10.1016/j.intimp.2017.07.019
- Byrne JC, Ni Gabhann J, Lazzari E, Mahony R, Smith S, Stacey K, et al. Genetics of SLE: Functional relevance for monocytes/macrophages in disease. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:582352. doi: 10.1155/2012/582352
- Kwant LE, Vegting Y, Tsang-A-Sjoe MWP, Kwakernaak AJ, Vogt L, Voskuyl AE, et al. Macrophages in lupus nephritis: Exploring a potential new therapeutic avenue. *Autoimmun Rev.* 2022;21(12):103211. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103211
- Higashi-Kuwata N, Jinnin M, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Muchemwa FC, et al. Characterization of monocyte/macrophage subsets in the skin and peripheral blood derived from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R128. doi: 10.1186/ar3066
- 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
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119

19. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):406-410. doi: 10.1097/00002281-200207000-00013
20. Lama M, Sarkar R, Ghosh B. Serum cytokine profiles in patients with rheumatoid arthritis before and after treatment with methotrexate. *J Interferon Cytokine Res*. 2023;43(8):344-350. doi: 10.1089/jir.2023.0078
21. Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Авдеева АС, Леонтьева ЕА, и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):693-699. [Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Levshin NYu, Avdeyeva AS, Leontyeva EA, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in rheumatoid arthritis patients on tofacitinib therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):693-699 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-693-699
22. Pehlivan Y, Onat AM, Ceylan N, Turkbeyler IH, Buyukhatipoglu H, Comez G, et al. Serum leptin, resistin and TNF- α levels in patients with systemic sclerosis: The role of adipokines in scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(4):374-379. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01755.x
23. Zhao R, Zhou H, Su SB. A critical role for interleukin-1 β in the progression of autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(3):658-669. doi: 10.1016/j.intimp.2013.08.012
24. Voronov E, Dayan M, Zinger H, Gayvoronsky L, Lin JP, Iwakura Y, et al. IL-1 beta-deficient mice are resistant to induction of experimental SLE. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(2):109-116.
25. Italiani P, Manca ML, Angelotti F, Melillo D, Pratesi F, Puxeddu I, et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):27. doi: 10.1186/s13075-018-1525-z
26. Mähönen K, Hau A, Bondet V, Duffy D, Eklund KK, Panelius J, et al. Activation of NLRP3 inflammasome in the skin of patients with systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00708. doi: 10.2340/actadv.v102.2293
27. Moadab F, Khorramdelazad H, Abbasifard M. Role of CCL2/CCR2 axis in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: Latest evidence and therapeutic approaches. *Life Sci*. 2021;269:119034. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119034
28. Kuuliala K, Kuuliala A, Hämäläinen M, Koivuniemi R, Kautiainen H, Moilanen E, et al. Impaired Akt phosphorylation in monocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2017;85(2):155-161. doi: 10.1111/sji.12521

Богатырева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-1945>

Герасимова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

Кириченко Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2899-9202>

Маркина Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-6340>

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

Шалыгина М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-7334>

Толстик Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2897-4777>

Маркин А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7924>

Орехов А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6495-1628>

Антитела к карбамилированным белкам у АЦЦП-негативных и АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом

Д.А. Дибров¹, А.С. Авдеева¹, М.Е. Диатроптов¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Дибров Данил Алексеевич, dibrov995@gmail.com
Contacts: Danil Dibrov, dibrov995@gmail.com

Поступила 30.06.2023
Принята 18.09.2023

Цель исследования — оценить уровень антител к карбамилированным белкам (анти-Карб) и проанализировать клинико-иммунологические ассоциации у пациентов с АЦЦП-негативным и АЦЦП-позитивным вариантами ревматоидного артрита.

Материал и методы. В исследование были включены 150 пациентов с достоверным диагнозом ревматоидного артрита и 25 человек в качестве здорового контроля. Были включены 75 АЦЦП-позитивных (АЦЦП(+)) и 75 АЦЦП-негативных (АЦЦП(–)) пациентов. Активность ревматоидного артрита (РА) оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28). Определение антител к карбамилированным белкам проводилось методом иммуноферментного анализа (BlueGene Biotech, Китай). Количественное определение антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield, Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 Ед/мл; Orgentec, Германия; верхняя граница нормы — 20,0 Ед/мл).

Результаты. Медиана (Ме) анти-Карб у пациентов с РА составила 126,2 [100,83; 157,41] нг/мл и была статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля — 88,89 [70,53; 107,75] нг/мл. Среди всех пациентов с РА анти-Карб-позитивными (анти-Карб(+)) были 50 (33,3%), в группе АЦЦП(+) пациентов — 22 (29,3%), в группе АЦЦП(–) пациентов — 28 (37,3%), а из здорового контроля — 1 (2%) доброволец ($p = 0,002$). При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для РА для всех пациентов с РА площадь под кривой составила $0,783 \pm 0,047$ (95% ДИ: 0,691–0,874; $p < 0,001$); при точке cut-off 143 нг/мл специфичность — 96%, чувствительность — 36,7%.

В группе АЦЦП(+) РА у анти-Карб(+) пациентов счет эрозий был статистически значимо выше ($p = 0,044$), чем у анти-Карб(–). В группе АЦЦП(–) РА выявлена слабая прямая корреляционная связь между анти-Карб и DAS28.

Выводы. Изучена предсказательная ценность анти-Карб в качестве вспомогательного биомаркера при АЦЦП(+) и АЦЦП(–) субтипах РА. У АЦЦП(+), анти-Карб(+) пациентов регистрировался более «эрозивный» субтип заболевания, чем у АЦЦП(+), анти-Карб(–). Среди АЦЦП(–) пациентов определение анти-Карб помогает уменьшить количество серонегативных форм. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальных стандартов лабораторной диагностики анти-Карб и уточнения диагностических возможностей этих антител в рамках дифференциальной диагностики артрита при других ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: антитела к карбамилированным белкам, анти-Карб, ревматоидный артрит, АЦЦП-негативный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит

Для цитирования: Дибров ДА, Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Насонов ЕЛ. Антитела к карбамилированным белкам у АЦЦП-негативных и АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):751–757.

ANTI-CARBAMYLATED PROTEIN ANTIBODIES IN ACCP-NEGATIVE AND ACCP-POSITIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Danil A. Dibrov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Mikhail E. Diatroptov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective. Assess the level of antibodies to carbamylated proteins (anti-CarP) and analyse the clinical and immunological associations in patients with ACCP-negative and ACCP-positive variants of rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 150 patients with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis and 25 patients as healthy controls were included in the study. Depending on ACCP values, two groups of patients were recruited: ACCP-positive ($n = 75$) and ACCP-negative ($n = 75$). RA activity was assessed by the DAS28 (Disease Activity Score 28) index. Determination of antibodies to carbamylated proteins was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (BlueGene Biotech, China). Quantitative determination of ACCP in serum was performed by enzyme immunoassay using a commercial reagent kit (AxisShield, UK; upper limit of normal 5.0 U/ml; Orgentec, Germany; upper limit of normal 20.0 U/ml).

Results and discussion. Me for anti-CarP in patients with RA was 126.2 [100.83; 157.41] ng/ml and was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than healthy controls 88.89 [70.53; 107.75] ng/ml. Among all patients with RA, 50 (33.3%) were anti-CarP positive, 22 (29.3%) were anti-CarP(+) in the ACCP(+) group, 28 (37.3%) in the ACCP(–) group, and 1 (2%) volunteer from healthy controls ($p = 0.002$). In ROC analysis to assess the diagnostic significance of anti-CarP for RA for all patients with RA, the area under the curve was 0.783 ± 0.047 (95% CI: 0.691–0.874; $p < 0.001$), with a cut-off point of 143 ng/ml, specificity 96%, sensitivity 36.7%.

In the ACCP(+) RA group, the erosion count was statistically significantly higher ($p = 0.044$) in anti-CarP(+) patients than in anti-CarP(–) patients. A weak direct correlation between anti-CarP and DAS28 was found in the ACCP(–) RA group.

Conclusion. We studied the predictive value of anti-CarP as an adjuvant biomarker in ACCP(+) and ACCP(–) subtypes of RA. ACCP(+), anti-CarP(+) patients have a more “erosive” subtype of the disease than ACCP(+), anti-CarP(–) patients. In ACCP(+) patients, anti-CarP helps to identify a more erosive subtype of the disease, and among ACCP(–) patients, it helps to reduce the proportion of seronegative patients. Further studies are needed to determine the optimal standards for the laboratory diagnosis of anti-CarP and to clarify the diagnostic potential of these antibodies as part of the differential diagnosis of arthritis in other rheumatic diseases.

Key words: anti-carbamylated protein antibodies, anti-CarP, rheumatoid arthritis, ACCP-negative rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis

For citation: Dibrov DA, Avdeeva AS, Diatropov ME, Nasonov EK. Anti-carbamylated protein antibodies in ACCP-negative and ACCP-positive patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):751–757 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-751-757

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. В диагностике ревматоидного артрита большое значение имеет определение специфичных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-MCV). РФ и АЦЦП входят в критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., и в зависимости от их наличия выделяют серопозитивный и серонегативный варианты РА. За последнее десятилетие накоплены данные о новых высокочувствительных и специфичных биомаркерах РА [2]. Одним из перспективных новых биомаркеров на данный момент признаны антитела к карбамилированным белкам (анти-Карб).

Карбамирование — неферментная посттрансляционная модификация белка, при которой в результате реакции цианата с ϵ -аминогруппой боковой цепи лизина происходит образование гомотирулина [3]. Установлено, что в процессе воспаления продукция миелопероксидазы нейтрофилами стимулирует процесс карбамирования за счет окисления тиоцианата пероксидом водорода [4]. По данным экспериментальных исследований, развитие иммунного ответа на карбамилированные белки сопровождалось синтезом интерферона γ (ИФН- γ), интерлейкина 10 (ИЛ-10) и ИЛ-17, хемотаксисом и пролиферацией CD4⁺-Т-лимфоцитов, связанных с развитием эрозивного артрита [5]. L.J. O'Neil и соавт. [6] зафиксировали корреляцию между уровнем карбамилированных гистонов нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs, neutrophil extracellular traps) и остеокластогенезом.

По данным метаанализа [7], при сравнении пациентов с РА и здорового контроля чувствительность определения анти-Карб составила 42%, а специфичность — 96%. В исследовании П.А. Кузнецовой и соавт. [8] было показано, что антитела к карбамилированному виментину встречались у больных РА чаще, чем классические серологические маркеры РФ и АЦЦП. Известно, что анти-Карб-позитивные пациенты могут быть негативны по РФ и АЦЦП [3, 8–13]. Анти-Карб могут определяться до дебюта РА и рассматриваются как предиктор развития заболевания [9, 14]. Комбинация анти-Карб с РФ и АЦЦП повышает специфичность диагностики РА относительно здорового контроля [15].

Имеются данные об особенностях анти-Карб-позитивного субтипа РА. У анти-Карб-позитивных пациентов наблюдается более эрозивный артрит по данным рентгенографии, причем в большей степени это характерно для АЦЦП-негативных пациентов [3, 9, 11, 12, 16–18]. Также с повышением анти-Карб ассоциировано интерстициальное заболевание легких как системное проявление

РА [19, 20]. На испанской когорте пациентов было показано, что среди пациентов с анти-Карб выше смертность преимущественно за счет поражения респираторной системы [21].

Цель исследования — оценить уровень антител к карбамилированным белкам и проанализировать клинико-иммунологические ассоциации у пациентов с АЦЦП-негативным и АЦЦП-позитивным вариантами ревматоидного артрита.

Материалы и методы

Набор пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. проводился на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В исследование были включены 150 пациентов после исключения заболеваний из группы спондилоартритов, микрокристаллических артритов, системной красной волчанки и др. и 25 здоровых доноров. Пациенты с псориазом в исследование не включались. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 22 от 02.12.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Большинство больных были женского пола (128 (85,3 %)), среднего возраста, с длительным течением заболевания (табл. 1). Для оценки активности РА использовался индекс DAS28 (Disease Activity Score 28) с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [22].

Таблица 1. Характеристика больных с ревматоидным артритом

Показатели	Все пациенты (n=150)
Пол: женщины/мужчины, n (%)	128 (85,3%) / 22 (14,7%)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	54 [41; 62]
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	58 [24; 117]
С-реактивный белок (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	9,7 [1,9; 31]
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й процентиля]	22 [11; 40]
DAS28-СОЭ, M $\pm$ σ	5,04 $\pm$ 1,37
DAS28-СРБ, M $\pm$ σ	4,74 $\pm$ 1,23
Внесуставные проявления, n (%)	51 (34%)
IgM РФ-позитивные, n (%)	72 (48%)
Рентген-стадия: I/II/III/IV, n (%)	25 (18,8%) / 60 (45,1%) / 25 (18,8%) / 23 (17,3%)
Счет эрозий, Me [25-й; 75-й процентиля]	3 [0; 18]
Счет сужений, M $\pm$ σ	79 $\pm$ 34
Суммарный счет Шарпа, Me [25-й; 75-й процентиля]	88 [56; 122]

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; DAS28 — Disease Activity Score 28; СРБ — С-реактивный белок; РФ — ревматоидный фактор

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Верхняя граница нормы СРБ в сыворотке крови составила 5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield, Великобритания; верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл; Orgentec, Германия; верхняя граница нормы – 20,0 Ед/мл). Определение антител к карбамилированным белкам проводилось методом иммуноферментного анализа (BlueGene Biotech, Китай). Оценка рентгенологических изменений суставов кистей и стоп проводилась по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке данных количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (М), стандартного отклонения (d), медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и непарный t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, использовался U-тест Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп применялся критерий Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ проводился по методу Спирме-

на. Для описания диагностических характеристик анти-Карб были построены ROC-кривые. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от значений АЦЦП пациенты были разделены на две группы: АЦЦП-позитивные (АЦЦП(+)) и АЦЦП-негативные (АЦЦП(–)) (табл. 2). В группу АЦЦП(+) вошли пациенты со значениями АЦЦП > 2 норм ($n=75$), в группу АЦЦП(–) – пациенты со значениями ниже верхней границы нормы ($n=75$). Статистически значимых отличий по возрасту, длительности заболевания и терапии базисными противовоспалительными, генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами между группами не выявлено, поэтому они были признаны сопоставимыми по этим параметрам. У АЦЦП(+) пациентов были выше значения С-реактивного белка, чаще встречались внесуставные проявления, отмечен более высокий счет эрозий и рентгенологические стадии РА.

Медиана анти-Карб у пациентов с РА составила 126,2 [100,83; 157,41] нг/мл и была статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у здорового контроля – 88,89 [70,53; 107,75] нг/мл (рис. 1). Медиана анти-Карб при АЦЦП(+) РА составила 110,81 [85,63; 150,54], при АЦЦП(–) РА – 128,34 [111,25; 165,08], в контроле – 88,89 [71,37; 101,2]; отличия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Верхняя граница нормы анти-Карб была установлена по 95-му процентилю значений здорового контроля и составила 143,46 нг/мл. Среди всех пациентов с РА анти-Карб-позитивными были 50 (33,3%). В группе АЦЦП(+) пациентов анти-Карб(+) были 22 (29,3%), в группе АЦЦП(–) пациентов – 28 (37,3%), а из здорового контроля – 1 (2%) доброволец.

Таблица 2. Характеристика параметров АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	АЦЦП(+) ($n=75$)	АЦЦП(–) ($n=75$)	p
Пол: женщины/мужчины, n (%)	64 (85,3%) / 11 (14,7%)	64 (85,3%) / 11 (14,7%)	1
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	53 [39; 63]	54 [44; 62]	0,497
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	59 [24; 135]	55 [24; 102]	0,789
С-реактивный белок (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	16,9 [4,5; 38,75]	6,48 [1,4; 25,75]	0,016*
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й процентиля]	29 [13,5; 56,5]	18,5 [11; 32,5]	0,061
DAS28-СОЭ, $M \pm \sigma$	5,18 $\pm$ 1,44	4,89 $\pm$ 1,29	0,196
DAS28-СРБ, $M \pm \sigma$	4,96 $\pm$ 1,24	4,55 $\pm$ 1,2	0,052
Внесуставные проявления, n (%)	36 (48%)	15 (20%)	$< 0,001^*$
ИЗЛ, n (%)	2 (2,67%)	2 (2,67%)	1
IgM РФ-позитивные, n (%)	63 (84%)	9 (12%)	$< 0,001^*$
Анти-Карб-позитивные, n (%)	22 (29,3%)	28 (37,3%)	0,299
Рентген-стадия: I/II/III/IV, n (%)	2 (3%) / 33 (49,3%) / 20 (29,9%) / 12 (17,9%)	23 (34,8%) / 27 (40,9%) / 5 (7,6%) / 11 (16,7%)	$< 0,001^*$
Счет эрозий, Me [25-й; 75-й процентиля]	5 [1; 20]	2 [0; 8]	0,008*
Счет сужений, $M \pm \sigma$	83 $\pm$ 33	73 $\pm$ 33	0,108
Суммарный счет Шарпа, Me [25-й; 75-й процентиля]	92 [72; 124]	78 [51; 118]	0,055

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РФ – ревматоидный фактор; анти-Карб – антитела к карбамилированным белкам

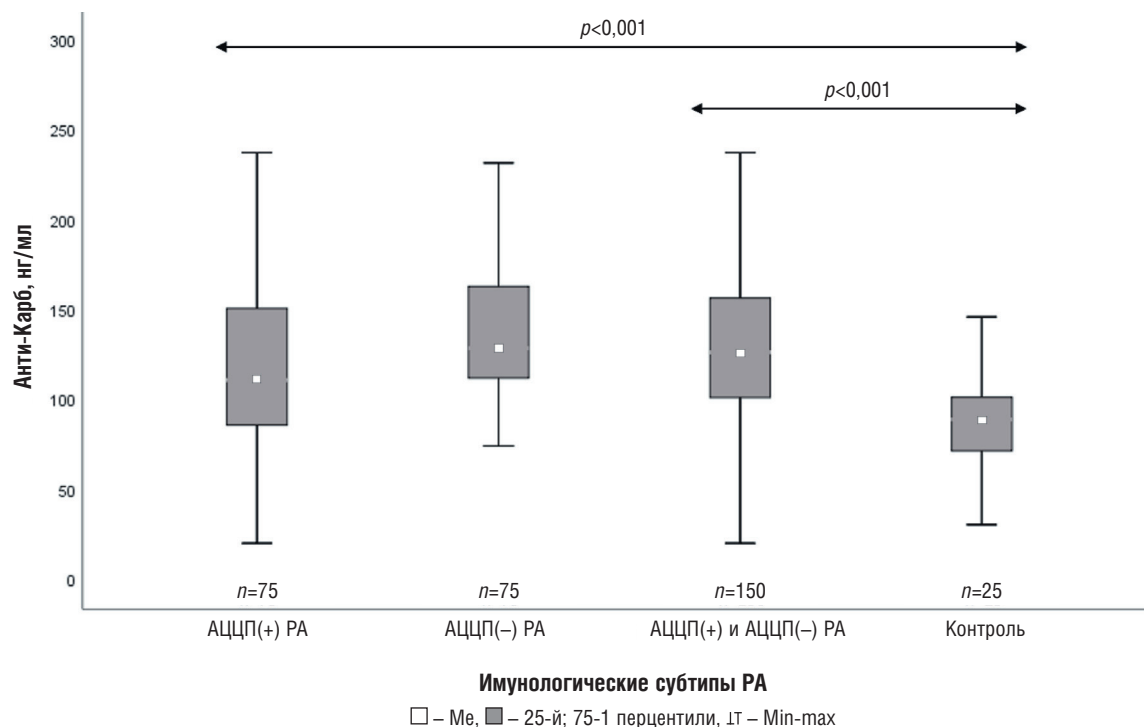


Рис. 1. Сравнение значений антител к карбамелированным белкам с учетом иммунологических субтипов ревматоидного артрита: анти-Карб – антитела к карбамелированным белкам; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит

При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для общей популяции пациентов с РА площадь под кривой составила $0,783 \pm 0,047$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): $0,691-0,874$). Данная модель была статистически значима ($p < 0,001$); при точке cut-off 143,46 нг/мл специфичность теста составила 96%, а чувствительность – 36,7% (рис. 2).

Предсказательная ценность положительного результата составила 98%, отношение правдоподобия положительного результата – 9,16, точность теста – 42,3%, индекс

Юдена – 0,33. Шансы наличия РА при анти-Карб(+) в 12 раз выше, чем при анти-Карб(–) (95% ДИ: 1,58–91,58), различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для РА среди АЦЦП(+) пациентов площадь под кривой составила $0,706 \pm 0,055$ (95% ДИ: $0,598-0,813$; $p = 0,002$); при точке cut-off 143,46 нг/мл специфичность – 96%, чувствительность – 32% (рис. 3). Данная модель была статистически значима ($p < 0,001$).

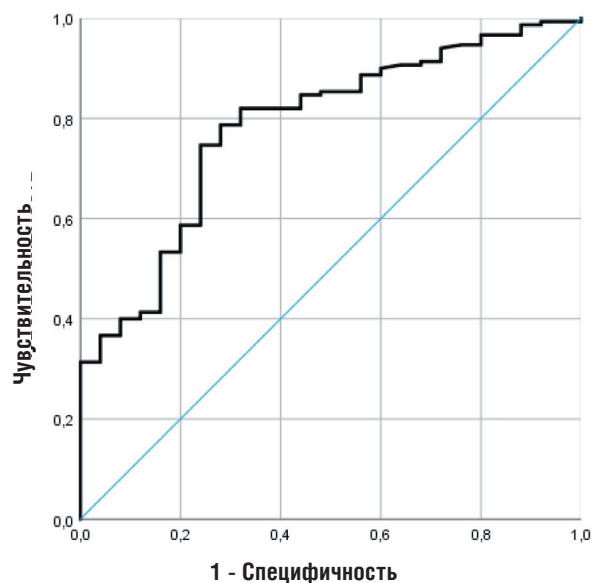


Рис. 2. ROC-кривая антител к карбамелированным белкам для всех пациентов с ревматоидным артритом

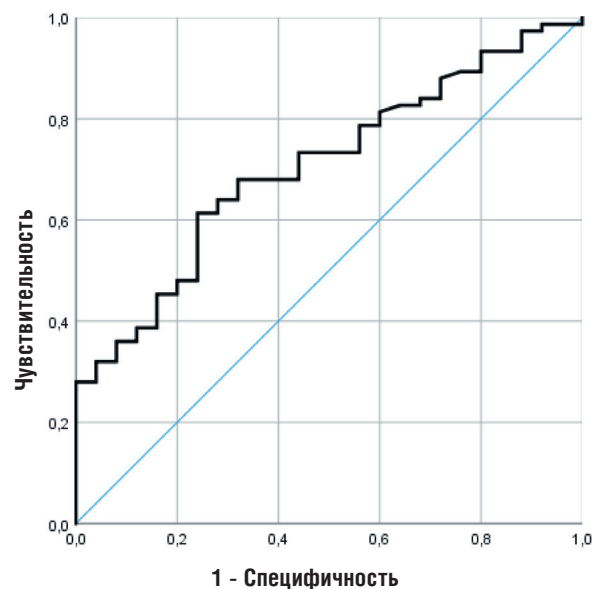


Рис. 3. ROC-кривая антител к карбамелированным белкам для АЦЦП-положительного ревматоидного артрита

Предсказательная ценность положительного результата составила 95,65%, отношение правдоподобия положительного результата – 8, точность теста – 46%, индекс Юдена – 0,28. Шансы наличия РА при анти-Карб(+) в 9,96 раза выше, чем при анти-Карб(–) (95% ДИ: 1,27–78,26), различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для РА среди АЦЦП(–) пациентов площадь под кривой составила $0,860 \pm 0,047$ (95% ДИ: 0,768–0,951; $p < 0,001$); при точке cut-off 143,46 нг/мл специфичность – 96%, чувствительность – 37,3% (рис. 4). Данная модель была статистически значима ($p < 0,001$).

Предсказательная ценность положительного результата составила 96,55%, отношение правдоподобия положительного результата – 9,33, точность теста – 52%, индекс Юдена – 0,33. Шансы наличия РА при анти-Карб(+) в 14,3 раза выше, чем при анти-Карб(–) (95% ДИ: 1,83–111,55), различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Далее оценка характеристик анти-Карб(+) и анти-Карб(–) пациентов проводилась внутри субтипов, установленных по значениям АЦЦП. В группе АЦЦП(+) РА у анти-Карб(+) пациентов показатель параметра «счет эрозий» был статистически значимо выше ($p = 0,044$), чем у анти-Карб(–), и составил 12 [4; 26] и 3 [0; 16] соответственно.

В группе АЦЦП(–) РА у анти-Карб(+) пациентов отмечена тенденция к меньшему суммарному счету Шарпа – 56 [46; 96] против 83 [55; 127] ($p = 0,077$); вероятно, в основном из-за сужения межсуставных щелей – 55 [46; 82] против 80 [55; 107] ($p = 0,083$). Выявлена слабая прямая корреляционная связь между анти-Карб и DAS28-СОЭ ($\rho = 0,239$; $p = 0,043$).

Для АЦЦП(+) и АЦЦП(–) групп не было обнаружено статистически значимых отличий по значениям DAS28, уровню СРБ и СОЭ, а также по частоте серопозитивности IgM РФ и внесуставным проявлениям заболевания в зависимости от наличия анти-Карб.

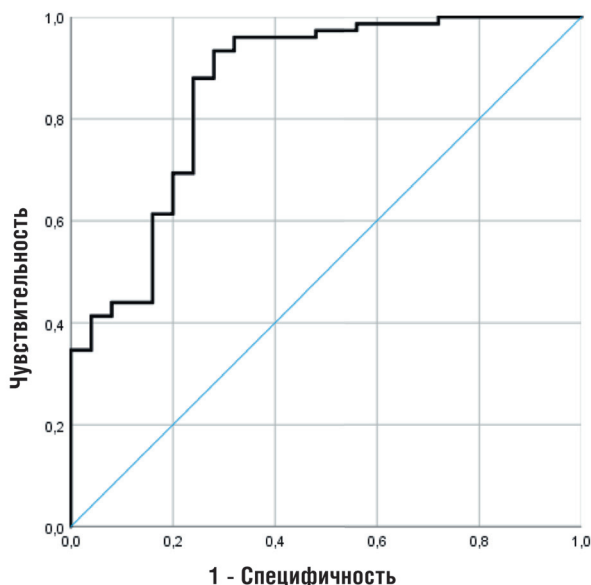


Рис. 4. ROC-кривая антител к карбамилированным белкам для АЦЦП-негативного ревматоидного артрита

Обсуждение

По нашим данным, анти-Карб выявлены у АЦЦП(+) и АЦЦП(–) больных РА. В целом диагностические характеристики анти-Карб в отношении РА в нашем исследовании согласуются с данными других авторов [7]. Но в наших группах пациентов не наблюдалось статистически значимых отличий по относительному количеству анти-Карб(+) пациентов в зависимости от АЦЦП-субтипа. Вероятно, это можно объяснить тем, что набор АЦЦП(–) пациентов происходил с учетом их сопоставимости с АЦЦП(+) по возрасту, длительности заболевания и терапии.

При выбранных нами значениях Анти-Карб в качестве точки cut-off они уступают АЦЦП в диагностической чувствительности, но имеют сопоставимую специфичность, благодаря чему могут служить перспективным дополнительным биомаркером РА для подтверждения диагноза, особенно для АЦЦП(–) субтипа заболевания. Основная сложность определения этих аутоантител заключается в отсутствии стандартных референсных значений и процедур выполнения анализа. В исследованиях обычно используются изготовленные в исследовательских центрах наборы для выполнения конкретных научных задач, что может быть причиной расхождения данных и является барьером для внедрения анти-Карб в реальную клиническую практику. Также важно принять во внимание, что повышение значений анти-Карб было зафиксировано у пациентов с системной красной волчанкой (8,3–16,8%), болезнью Шегрена (27–31%) и системной склеродермией (5,8%) [23–26]. При этом обнаружение анти-Карб при других ревматических заболеваниях было ассоциировано с наличием артрита. Это требует проведения дальнейших исследований для уточнения специфичности данных антител в группе ревматических заболеваний и анализа их прогностического и клинического значения.

Набор пациентов с учетом иммунологических субтипов РА и последующее определение анти-Карб позволили оценить, какую информацию эти аутоантитела привносят в уже сформированную классификацию. Так, АЦЦП(+) субтип считается более «эрозивным» по данным рентгенографии в сравнении с АЦЦП(–), а у анти-Карб(+) пациентов даже внутри этой группы определялось статистически значимо большее количество эрозий. Поэтому комбинированная серопозитивность по АЦЦП, РФ и анти-Карб может быть рассмотрена в качестве предиктора более «агрессивного» течения заболевания и послужить основанием для раннего назначения ГИБП.

В группе АЦЦП(–), анти-Карб(+) пациентов была отмечена корреляционная связь анти-Карб с DAS28. В настоящее время РА рассматривается как фенотипически гетерогенный синдром, одним из компонентов диагноза которого является определение ограниченного спектра аутоантител (IgM РФ и АЦЦП) и набора относительно неспецифических клинических проявлений и лабораторных нарушений, отражающих распространенность и выраженность воспаления суставов [27]. В шведском популяционном исследовании EIRA [28] среди 554 АЦЦП- и РФ-негативных пациентов при более глубоком анализе 43% оказались серопозитивными при комбинации обследований на дополнительные подтипы АЦЦП, РФ и анти-Карб. Таким образом, применение анализа на анти-Карб помогает очертить субтипы заболевания по иммунологическим механизмам развития артрита.

Выводы

В нашей работе была изучена предсказательная ценность анти-Карб в качестве вспомогательного биомаркера при АЦПП(+) и АЦПП(–) субтипах РА. У АЦПП(+) пациентов анти-Карб помогают определить более «эрозивный» субтип заболевания, а среди АЦПП(–) пациентов — снизить относительное количество серонегативных. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальных стандартов лабораторной диагностики анти-Карб и уточнения диагностических возможностей этих антител в рамках дифференциальной диагностики артрита при других ревматических заболеваниях.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (номер государственного задания № 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Дибров ДА. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):201–207. [Dibrov DA. New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):201–207 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-201-207
- Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GM, Drijfhout JW, Huizinga TW, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):225–230. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008
- Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kumm O, Hörkö S, Barnard J, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*. 2007;13(10):1176–1184. doi: 10.1038/nm1637
- Mydel P, Wang Z, Brissler M, Hellvard A, Dahlberg LE, Hazen SL, et al. Carbamylation-dependent activation of T cells: A novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2010;184(12):6882–6890. doi: 10.4049/jimmunol.1000075
- O'Neil LJ, Oliveira CB, Wang X, Navarrete M, Barrera-Vargas A, Merayo-Chalico J, et al. Neutrophil extracellular trap-associated carbamylation and histones trigger osteoclast formation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):630–638. doi: 10.1136/ard-2022-223568
- Li X, Wang Z, Yi H, Xie J, Zhu N. Diagnostic accuracy of anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Lab*. 2019;65(12). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190419
- Кузнецова ПА, Маслянский АЛ, Лапин СВ, Мазинг АВ, Бэнг Х, Мазуров ВИ. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2017;11(3):44–49. [Kuznetsova PA, Maslyanskiy AL, Lapin SV, Mazing AV, Bang H, Mazurov VI. Antibodies against post-translationally modified vimentin peptides in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):44–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-44-49
- Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):25. doi: 10.1186/s13075-015-0536-2
- Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ, Shi J, Bengtsson C, Källberg H, et al. Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1761–1768. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205109
- Ajeganova S, van Steenberg HW, Verheul MK, Forslind K, Hafström I, Toes RE, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: A study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):112–118. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208870
- Truchetet ME, Dublanc S, Barnette T, Vittecoq O, Mariette X, Richez C, et al.; Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM. Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: Data from the French ESPOIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2292–2302. doi: 10.1002/art.40237
- Kolarz B, Ciesla M, Rosenthal AK, Dryglewska M, Majdan M. The value of anti-CarP and anti-PAD4 as markers of rheumatoid arthritis in ACPA/RF negative rheumatoid arthritis patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21989868. doi: 10.1177/1759720X21989868
- Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):780–783. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154
- Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, Jones JD, Rigby WFC, Gan RW, et al. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: Implications for Very Early Identification of at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1721–1731. doi: 10.1002/art.40562
- Sidiras P, Spruyt D, Gangji V, Imbault V, Sokolova T, Durez P, et al. Antibodies against carbamylated proteins: Prevalence and associated disease characteristics in Belgian patients with rheumatoid arthritis or other rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(2):118–123. doi: 10.1080/03009742.2020.1798500
- Zhang B, Lei Y, Li X, Gao Z, Xia L, Lu J, et al. Elevated levels of anti-carbamylated protein antibody in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and bone destruction. *J Investig Med*. 2020;68(6):1186–1192. doi: 10.1136/jim-2019-001249
- Elsayed SA, Esmail MA, Ali RM, Mohafez OM. Diagnostic and prognostic value of anti-CarP antibodies in a sample of Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2683–2689. doi: 10.1007/s10067-019-04616-z
- Zhu H, Zhao LJ, Zhou Y, Chen Y. [Significance of anti-carbamylated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1003–1007 (In Chinese). doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.004
- Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquivé V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: Evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease.

- Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):587–594. doi: 10.1136/annrheum-dis-2019-216709
21. Vidal-Bralo L, Perez-Pampin E, Regueiro C, Montes A, Varela R, Boveda MD. Anti-carbamylated protein autoantibodies associated with mortality in Spanish rheumatoid arthritis patients. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180144. doi: 10.1371/journal.pone.0180144
 22. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–48. doi: 10.1002/art.1780380107
 23. Ziegelsch M, van Delft MA, Wallin P, Skogh T, Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, et al. Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: Results from two well-defined European cohorts. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):289. doi: 10.1186/s13075-016-1192-x
 24. Nakabo S, Yoshifuji H, Hashimoto M, Imura Y, Nakashima R, Murakami K, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are detectable in various connective tissue diseases. *J Rheumatol.* 2017;44(9):1384–1388. doi: 10.3899/jrheum.161432
 25. Pecani A, Alessandri C, Spinelli FR, Priori R, Riccieri V, Di Franco M, et al. Prevalence, sensitivity and specificity of antibodies against carbamylated proteins in a monocentric cohort of patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):276. doi: 10.1186/s13075-016-1173-0
 26. Bergum B, Koro C, Delaleu N, Solheim M, Hellvard A, Binder V, et al. Antibodies against carbamylated proteins are present in primary Sjögren's syndrome and are associated with disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1494–1500. doi: 10.1136/annrheum-dis-2015-207751
 27. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):276–291 [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
 28. Reed E, Hedström AK, Hansson M, Mathsson-Alm L, Brynedal B, Saevardottir S, et al. Presence of autoantibodies in “seronegative” rheumatoid arthritis associates with classical risk factors and high disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):170. doi: 10.1186/s13075-020-02191-2

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

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

Коксовертебральный синдром: сложности диагностики

А.А. Каргальцев¹, М.А. Макаров¹, С.А. Макаров¹, А.М. Лиля^{1,2}

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

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

Контакты:

Каргальцев Александр Александрович,
alexk10001@gmail.com

Contacts:

Alexander Kargaltsev,
alexk10001@gmail.com

Поступила 28.06.2023

Принята 10.11.2023

Введение. Коксовертебральный синдром (КВС) — сочетание остеоартрита (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) и стеноза/спондилолистеза в поясничном отделе позвоночника (ПОП). Основная сложность ведения пациентов с КВС заключается в ранней диагностике и выборе тактики лечения, так как ошибки ведут к сохранению боли и неудовлетворенности больных. Существующие алгоритмы обследования и выбора тактики лечения не приводят к положительному результату в 15–20% случаев. В статье представлены результаты обследования пациентов с КВС.

Цель исследования — представить результаты клинического и инструментального обследования пациентов с коксовертебральным синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 378 пациентов с типичными жалобами (боли в ягодичной, паховой областях, по наружной поверхности бедра и в ПОП) и сложностями в определении источника боли. Всем больным проводились рентгенография ТБС и магнитно-резонансная томография (МРТ) ПОП; в результате больные были разделены на три группы: с КВС ($n=100$), с изолированным поражением ТБС ($n=172$) и с изолированным поражением ПОП ($n=106$). Функциональный статус ТБС, ПОП и выраженность боли оценивались по шкалам Харриса, Освестри и визуальной аналоговой шкале соответственно.

Результаты. У больных КВС интенсивность боли статистически значимо выше (в среднем $76,5 \pm 9,1$ мм; $p < 0,05$), чем у пациентов с изолированным поражением ТБС ($68,3 \pm 7,9$ мм) или ПОП ($67,4 \pm 7,9$ мм). В группе КВС счет по шкале Харриса ($52,7 \pm 8,1$ балла) сопоставим с таковым у пациентов с поражением ТБС ($55,5 \pm 9,1$ балла), а результат оценки по шкале Освестри ($44,2 \pm 7,6\%$) — с соответствующим показателем в группе с патологией ПОП ($43,2 \pm 7,8\%$).

Выводы. Высокая интенсивность боли, низкие показатели по шкале Харриса и высокие по шкале Освестри вместе с данными клинического осмотра на этапе первичного приема могут помочь заподозрить КВС и рекомендовать проведение инструментального обследования как ТБС, так и ПОП.

Ключевые слова: коксовертебральный синдром; остеоартрит; стеноз поясничного отдела позвоночника

Для цитирования: Каргальцев АА, Макаров МА, Макаров СА, Лиля АМ. Коксовертебральный синдром: сложности диагностики. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):758–762.

HIP-SPINE SYNDROME: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

Alexander A. Kargaltsev¹, Maksim A. Makarov¹, Sergey A. Makarov¹, Alexander M. Lila^{1,2}

Introduction. Hip-spine syndrome (HSS) is a combination of coexisting hip osteoarthritis (OA) and degenerative lumbar spine stenosis (LSS). Main difficulties in treating patients with HSS are in early diagnostics and in choosing right surgery, because mistakes lead to pain maintenance. Existing diagnostic algorithms show right surgery choosing failure in 15–20%. We present results of examination patients with HSS in our survey.

The aim — to present clinical and instrumental results of examination of patients with hip-spine syndrome.

Materials and methods. We have examined 378 patients with typical pain pattern (buttocks, low back spine, groin and lateral hip) and difficulties in pain source definition. We performed hip X-rays and low back spine MRI. Due to results we divided patients into three groups — patients with HSS ($n=100$), with hip OA ($n=172$) and patients with LSS ($n=106$). We used Harris Hip Score, Oswestry Disability Index and Visual Analogue Score to determine hip and lumbar spine functional status and pain level.

Results. Patients with HSS had higher ($p < 0.05$) pain levels (76.5 ± 9.1 mm) than patients with hip (68.3 ± 7.9 mm) or lumbar spine pathology (67.4 ± 7.9 mm). Harris Hip Score in patients with HSS (52.7 ± 8.1 points) was same as in patients with hip OA (55.5 ± 9.1 points), Oswestry Disability Index in these patients ($44.2 \pm 7.6\%$) was same as in patients with LSS ($43.2 \pm 7.8\%$).

Conclusion. High pain level and low Harris Hip Score and Oswestry index, along with clinical examination, on first visit can help suspect hip-spine syndrome and recommend both hip and lumbar spine imaging.

Key words: hip-spine syndrome, osteoarthritis, hip OA, lumbar spine stenosis

For citation: Kargaltsev AA, Makarov MA, Makarov SA, Lila AM. Hip-spine syndrome: Diagnostic difficulties.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023;61(6):758–762 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-758-762

Введение

В настоящее время лечение подавляющего большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата проводится в соответствии с клиническими рекомендациями, которые основываются на оригинальных научных исследованиях и метаанализах. При обследовании таких больных большое значение имеет выявление источника боли. Его иден-

тификация может быть связана с серьезными затруднениями при наличии коксовертебрального синдрома (КВС, в зарубежной литературе — hip-spine syndrome), который представляет собой сочетание дегенеративного стеноза и/или спондилолистеза в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и остеоартрита (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) [1].

Основные сложности ведения пациентов с КВС заключаются как в проведении ранней

диагностики сочетанной патологии, так и в выборе тактики лечения [2, 3]. При обследовании больных КВС зачастую сложно однозначно определить источник боли и, как следствие, выбрать оптимальную тактику хирургического лечения. Наличие болей в паховой и ягодичной областях, по латеральной поверхности бедра и в ПОП, нарушение походки могут встречаться как при поражении ТБС, так и у пациентов с дегенеративным стенозом/спондилолистезом ПОП [4, 5].

Существующие алгоритмы обследования и выбора хирургического вмешательства не всегда приводят к положительному результату — у 15–20% таких больных после проведенного лечения сохраняются боли и другие жалобы, нередко — вследствие неправильно выбранного вмешательства [6, 7].

Цель исследования — представить результаты клинического и инструментального обследования пациентов с коксартрозом/спондилолистезом.

Материалы и методы

За период 2018–2022 гг. нами было обследовано 378 пациентов с жалобами на боли в ПОП, ягодичной и паховой областях, по наружной поверхности бедра. Комплексное обследование включало опрос, осмотр с проведением тестов для провокации боли и выявления патологии ТБС и ПОП. Определение функционального статуса ТБС, ПОП и оценка интенсивности боли проводились соответственно с помощью шкал Харриса (Harris Hip Score), Освестри и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Шкала Харриса предназначена для функциональной оценки пациента с поражением ТБС. Итоговый результат представляется в баллах от 0 до 100. Возможность пациента сохранять повседневную активность оценивается максимально в 47 баллов, выраженность боли — в 44 балла, а объем движений в суставе, наличие деформаций и контрактур — в 9 баллов. При итоговой оценке 69 баллов и менее результат считается неудовлетворительным, 70–79 баллов — удовлетворительным, 80–89 баллов — хорошим, 90–100 баллов — отличным.

Шкала Освестри используется для оценки функционального статуса пациентов с поражением ПОП и состоит из 10 вопросов с 6 вариантами ответа в каждом; при ответе можно набрать от 0 до 5 баллов за каждый вопрос. Полученные баллы далее переводятся в проценты. Значения от 0 до 20% свидетельствуют о минимально выраженной, 21–40% — об умеренной, 41–60% — о выраженной, 61–80% — об очень выраженной (с ограничениями мобильности), 81–100% — о крайне тяжелой (лежачий пациент) функциональной недостаточности либо аггравации. Интенсивность боли по ВАШ оценивалась в миллиметрах от 0 (при отсутствии боли) до 100 (нестерпимая боль).

Средний возраст пациентов на момент обследования составил $66,8 \pm 9,3$ года, индекс массы тела — $31 \pm 3,1$ кг/м².

Всем больным проводились рентгенография ТБС и магнитно-резонансная томография (МРТ) ПОП.

По результатам обследования было сформировано три группы. В первую вошли 172 пациента без патологии ПОП, имеющих рентгенологические признаки ОА ТБС 3-й стадии и выше по Kellgren — Lawrence. Во вторую группу вошли 106 больных без патологии ТБС, у которых при МРТ ПОП был выявлен дегенеративный стеноз и/или спондилолистез. В третью группу вошли 100 пациентов с КВС (сочетанной патологией ПОП и ТБС).

Расчет статистических показателей производился с использованием программного обеспечения MS Excel (Microsoft Corp., США) и Statistica 12 for Windows (StatSoft Inc., США). Использовались методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты проведенного исследования

Пациенты первой группы ($n=172$) чаще всего предъявляли жалобы на боли в паховой (91%) и ягодичной (76%) областях, в ПОП боль локализовалась реже — в 48% случаев. Боли в вертельной области и по наружной поверхности бедра отмечали 58% пациентов.

Во второй группе ($n=106$) реже всего встречались боли, локализованные в паховой области (34%), при этом наиболее часто пациенты отмечали боль в ягодичной области (83%), в вертельной зоне, по наружной поверхности бедра (76%) и в ПОП (72%). Распределение боли у пациентов третьей группы было достаточно равномерным — в 83% случаев она локализовалась в ПОП, в 87% — в паховой области, в 91% — в ягодичной области, в 90% — по наружной поверхности бедра.

При анализе результатов обследования мы установили, что интенсивность боли при КВС (III группа) была выше ($p<0,05$), чем у пациентов I и II групп (табл. 1). В III (КВС) и I (поражение ТБС) группах были получены сопоставимые показатели по шкале Харриса ($p=0,212$), но выявлены различия по шкале Освестри ($p<0,05$), в то время как у пациентов II (с изолированной патологией ПОП) и III (КВС) групп оценка по шкале Освестри была сопоставима ($p=0,695$), а счет по шкале Харриса существенно различался ($p<0,05$).

При проведении дифференциальной диагностики у пациентов с болями в паховой, ягодичной областях и ПОП, наряду с клиническим осмотром, можно использовать оценку боли по ВАШ, а также характеристику состояния ТБС и ПОП по шкалам Харриса и Освестри соответственно. Высокая интенсивность боли по ВАШ, низкие показатели по шкале Харриса и высокие по шкале Освестри позволяют заподозрить наличие КВС и рекомендовать таким пациентам проведение инструментального обследования и ПОП, и ТБС.

Таблица 1. Результаты обследования ($M \pm \sigma$)

Показатели	Группа			P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
	I ($n=172$)	II ($n=106$)	III ($n=100$)			
Боль по ВАШ, мм	$68,3 \pm 7,9$	$67,4 \pm 7,9$	$76,5 \pm 9,1$	0,604	<0,05	<0,05
Оценка по шкале Харриса, баллы	$55,5 \pm 9,1$	$65,9 \pm 7,6$	$52,7 \pm 8,1$	<0,05	0,212	<0,05
Оценка по шкале Освестри, %	$22,6 \pm 7,9$	$43,2 \pm 7,8$	$44,2 \pm 7,6$	<0,05	<0,05	0,695

Клинический пример

Пациент Л., 1956 г. р., был осмотрен травматологом-ортопедом в клинико-диагностическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2019 г.

Анамнез заболевания: в феврале 2018 г. пациент отметил появление и постепенное нарастание болей в ПОП, ягодичной области и области ТБС справа, иррадиирующей вниз по правой нижней конечности до голени включительно. В июне 2018 г. была выполнена МРТ ПОП – диагно-

стирован ретролистез L5 с формированием абсолютного стеноза позвоночного канала на уровне L4–L5. При рентгенографии правого ТБС выявлены признаки ОА 2-й стадии по классификации Kellgren – Lawrence (рис. 1–3).

Учитывая наличие спондилолистеза на уровне L4–L5 с формированием абсолютного стеноза на этом же уровне, в июле 2018 г. пациенту проведено хирургическое лечение – декомпрессия и стабилизация транспедикулярными фиксаторами (рис. 4).



Рис. 1. Сакитальный срез поясничного отдела позвоночника: ретролистез L5



Рис. 3. Рентгенография правого тазобедренного сустава, признаки остеоартрита 2-й стадии по классификации Kellgren – Lawrence

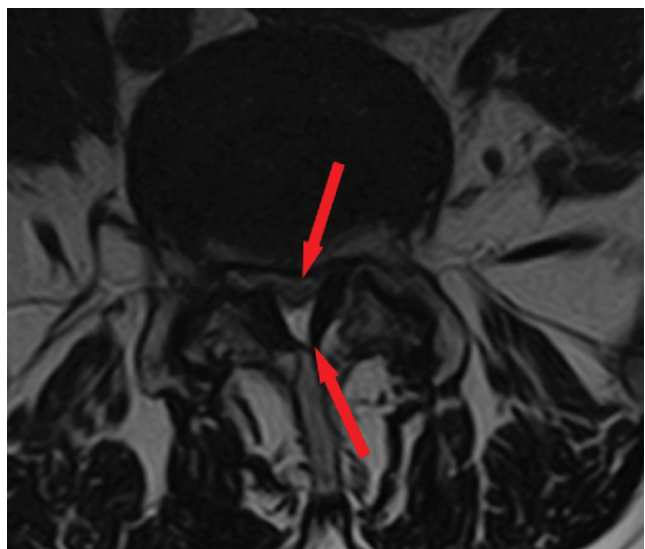


Рис. 2. Аксиальный срез поясничного отдела позвоночника на уровне L4–L5: абсолютный стеноз позвоночного канала

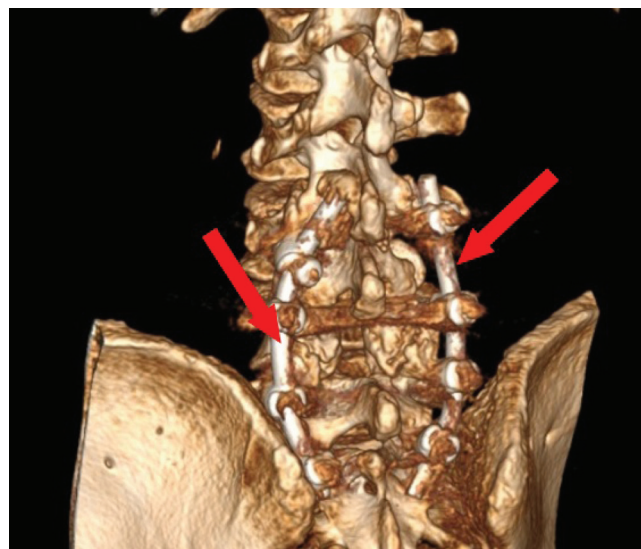


Рис. 4. Компьютерная томография с 3D-реконструкцией поясничного отдела позвоночника: визуализируются установленные транспедикулярные фиксаторы

В послеоперационном периоде степень выраженности и локализация боли у пациента не изменились, в связи с чем пациент повторно обследовался нейрохирургами, проведена МРТ, дважды выполнялась компьютерная томография (КТ) ПОП и крестца: данных, свидетельствующих о нестабильности имплантов, не получено.

В январе 2019 г. пациент обратился в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: был проконсультирован травматологом-ортопедом. При осмотре: больной передвигается самостоятельно, без дополнительной опоры, с выраженной хромотой на правую ногу. Движения в правом ТБС резко ограничены: разгибание 0°, сгибание в пределах 80°, далее — с выраженной болью. Наружная ротация 10°, внутренняя ротация 0°, отведение 15°. Оценка неврологического статуса: сила мышц стоп (разгибатели стопы, разгибатель 1-го пальца стопы) и бедер (четырёхглавая мышца, мышцы заднего отдела бедра) — 5 баллов; участков гипестезии по дерматомам нижних конечностей нет; рефлекс с Ахиллова сухожилия и коленные рефлексы живые, симметричные. При проведении повторной рентгенографии правого ТБС выявлены признаки деформации головки бедренной кости за счет асептического некроза и вторичного ОА 3–4-й стадии (рис. 5). Интенсивность боли по ВАШ — 75 мм; оценка по шкале Харриса — 60 баллов (соответствует неудовлетворительной функции ТБС), по шкале Освестри — 51% (соответствует тяжелой функциональной недостаточности ПОП).

Больному было выполнено тотальное эндопротезирование правого ТБС, через 3 месяца отмечен практически полный регресс жалоб: интенсивность боли по ВАШ — 5 мм, оценка по шкалам Харриса и Освестри — 94 балла и 4% соответственно, что указывает на хороший функциональный статус ТБС и ПОП.

Данный клинический случай иллюстрирует сложность диагностики при сочетанном поражении ПОП и ТБС. Нейрохирургическое лечение в виде декомпрессии стеноза и стабилизации спондилолистеза, проведенное по показаниям (абсолютный стеноз ПОП), не привело

к улучшению состояния пациента. При проведении МРТ и КТ ПОП после операции не выявлено данных, свидетельствующих о нестабильности конструкции, а при рентгенографии ТБС обнаружен асептический некроз головки бедренной кости и вторичный ОА 3–4-й стадии.

Сложность диагностики у данного пациента заключалась в том, что ранние стадии асептического некроза головки бедренной кости часто не выявляются на рентгенограммах, а по данным многих авторов, наличие стеноза в ПОП в ряде случаев может протекать бессимптомно [8–10]. Поэтому наличие стойкой боли в нижнем отделе спины обусловило необходимость дальнейшего диагностического поиска.

Обсуждение полученных результатов

Проблема диагностики и лечения пациентов с КВС достаточно актуальна и обсуждается как отечественными, так и зарубежными авторами. В настоящее время предлагаемый алгоритм включает выполнение внутрисуставных инъекций с введением анестетика и последующей оценкой боли: при ее снижении рекомендуется проведение эндопротезирования ТБС, при отсутствии динамики — хирургическое лечение патологии ПОП [11]. Вместе с тем данный алгоритм не лишен недостатков, и до 20% пациентов с КВС после хирургического лечения не отмечают положительной динамики [12]. Также зачастую специалисты сталкиваются с вопросом, как заподозрить наличие КВС на этапе первичного приема. В литературе нет единого мнения: обычно либо обсуждается выбор тактики лечения больных с уже установленным диагнозом КВС [11], либо наличие патологии смежной зоны подозревается при отсутствии эффекта от проведенного хирургического вмешательства [13, 14].

По результатам настоящего исследования мы можем рекомендовать на первичном приеме проводить пациентам с болями в ягодичной, паховой области и ПОП, наряду с физикальным исследованием, оценку функции ТБС и ПОП по соответствующим опросникам. Больные КВС обычно имеют худшие показатели по шкалам Харриса и Освестри, а также более высокую интенсивность боли по ВАШ, чем пациенты с изолированным поражением одной из зон. Боли при КВС чаще всего локализуются одновременно в нескольких областях — паховой, ягодичной, ПОП, по наружной поверхности бедра.

Информированность специалистов, тщательный клинический осмотр и — в качестве дополнительного метода — использование опросников могут позволить на первичном приеме заподозрить сочетанное поражение ТБС и ПОП и назначить дополнительное инструментальное обследование для подтверждения диагноза.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

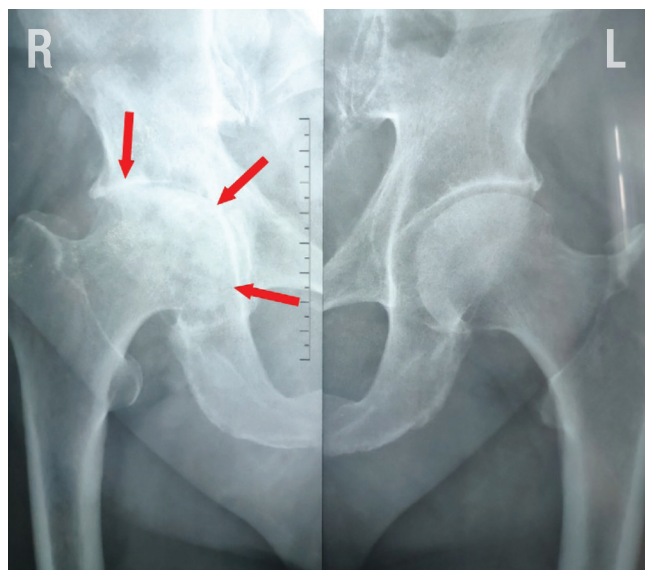


Рис. 5. Рентгенография тазобедренных суставов (2019 г.): справа — резкая отрицательная динамика (по сравнению с предыдущим снимком) вследствие асептического некроза и формирования вторичного остеоартрита 3–4-й стадии

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Offierski CM, MacNab I. Hip-spine syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983;8(3):316-321. doi: 10.1097/00007632-198304000-00014
2. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, et al. Radiographic measurements of the hip joint and their associations with hip pain in Japanese men and women: The Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(12):2072-2079. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.008
3. Splettstößer A, Khan MF, Zimmermann B, Vogl TJ, Ackermann H, Middendorp M, et al. Correlation of lumbar lateral recess stenosis in magnetic resonance imaging and clinical symptoms. *World J Radiol*. 2017;9(5):223-229. doi: 10.4329/wjr.v9.i5.223
4. Zhang H, Yu H, Zhang M, Huang Z, Xiang L, Liu X, et al. Selection of spinal surgery and hip replacement sequence in patients with both degenerative scoliosis and hip disease. *J Int Med Res*. 2020;48(12):300060520959224. doi: 10.1177/0300060520959224
5. Yin TC, Wegner AM, Lu ML, Yang YH, Wang YC, Kung WM, et al. Do orthopedic surgeons or neurosurgeons detect more hip disorders in patients with hip-spine syndrome? A nationwide database study. *Brain Sci*. 2021;11(4):485. doi: 10.3390/brainsci11040485
6. Кирпичев ИВ, Кирпикова МН. Внесуставной болевой синдром после первичного протезирования тазобедренного сустава. *Клиницист*. 2016;10(1):17-21 [Kirpichev IV, Kirpikova MN. Changes in extra-articular pain in patients after primary hip replacement. *The Clinician*. 2016;10(1):17-21 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-17-21
7. Hicks GE, Sions JM, Velasco TO. Hip symptoms, physical performance, and health status in older adults with chronic low back pain: A preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(7):1273-1278. doi: 10.1016/j.apmr.2017.10.006
8. Kuittinen P, Sipola P, Aalto TJ, Määttä S, Parviainen A, Saari T, et al. Correlation of lateral stenosis in MRI with symptoms, walking capacity and EMG findings in patients with surgically confirmed lateral lumbar spinal canal stenosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:247. doi: 10.1186/1471-2474-15-247
9. Patel EA, Perloff MD. Radicular pain syndromes: Cervical, lumbar, and spinal stenosis. *Semin Neurol*. 2018;38(6):634-639. doi: 10.1055/s-0038-1673680
10. Devin CJ, McCullough KA, Morris BJ, Yates AJ, Kang JD. Hip-spine syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(7):434-442.
11. Devin CJ, McCullough KA, Morris BJ, Yates AJ, Kang JD. Hip-spine syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(7):434-442.
12. Eneqvist T, Bülow E, Nemes S, Brisby H, Garellick G, Fritzell P, et al. Patients with a previous total hip replacement experience less reduction of back pain following lumbar back surgery. *J Orthop Res*. 2018;36(9):2484-2490. doi: 10.1002/jor.24018
13. Rodkey DL, Lundy AE, Tracey RW, Helgeson MD. Hip-spine syndrome: Which surgery first? *Clin Spine Surg*. 2022;35(1):1-3. doi: 10.1097/BSD.0000000000001028
14. Лычагин А, Кавалерский Г, Рукин Я, Петров П, Демин С, Черепанов В. Эндопротезирование тазобедренного сустава при сопутствующей патологии позвоночника. *Врач*. 2017;(5):16-19. [Lychagin A, Kavalersky G, Rukin Ya, Petrov P, Demin S, Cherepanov V. Hip arthroplasty for concomitant spinal pathology. *Vrach*. 2017;(5):16-19 (In Russ)].

Каргальцев А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4347-6557>

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/>

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

Сакроилиит при подагре

Е.М. Агафонова, М.В. Аристова, М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Ш. Эрдес, 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 24.02.2023
Принята 10.11.2023

Подагра — наиболее распространенное хроническое аутовоспалительное заболевание. Ее развитие связано со стойкой гиперурикемией, которая обусловлена как внешнесредовыми, так и генетическими факторами и приводит к отложению кристаллов моноурата натрия в различных тканях и органах. Подагра чаще встречается у мужчин, чем у женщин детородного возраста, что объясняется урикозурическим действием эстрогена, однако после менопаузы частота развития подагры у женщин значительно возрастает. В дебюте заболевания наиболее часто в патологический процесс вовлекаются первый плюснефаланговый сустав, голеностопные и коленные суставы. Однако в литературе имеются единичные сообщения о редком поражении подагрой осевого скелета, например, крестцово-подвздошного сустава, при котором характер боли и изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии и рентгенологическом исследовании, могут имитировать спондилоартрит. В статье представлен редкий случай поражения осевого скелета у пациентки 57 лет с подагрой, проявившейся острой воспалительной болью в спине и артритом суставов нижних конечностей.

Ключевые слова: подагра, аксиальный спондилоартрит, сакроилиит

Для цитирования: Агафонова ЕМ, Аристова МВ, Елисеев МС, Желябина ОВ, Эрдес Ш, Смирнов АВ. Сакроилиит при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):763–768.

SACROILIITIS IN GOUT: DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS

Ekaterina M. Agafonova, Maria V. Aristova, Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina,
Shandor Erdes, Alexander V. Smirnov

Gout is the most common chronic autoinflammatory disease, the development of which is associated with persistent hyperuricemia caused by both environmental and genetic factors, which leads to the deposition of sodium monourate crystals in various tissues and organs of the human body. Gout is more common in men than in women of childbearing age, due to the uricosuric effect of estrogen, however, after menopause, the incidence of gout in women increases significantly. At the onset of the disease, the first metatarsophalangeal joint, ankle and knee joints are most often involved in the pathological process. However, there are isolated reports in the literature about a rare gout lesion of the axial skeleton, for example, the sacroiliac joint, in which the nature of the pain syndrome, magnetic resonance imaging, and X-ray picture can mimic spondyloarthritis. The article presents a rare case of damage to the axial skeleton in a 57-year-old patient with gout, manifested by acute inflammatory back pain and arthritis of the lower extremities.

Key words: gout, axial spondyloarthritis, sacroiliitis

For citation: Agafonova EM, Aristova MV, Eliseev MS, Zheliabina OV, Erdes S, Smirnov AV. Sacroiliitis in gout: Difficulties of diagnosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6): 763–768 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-763-768

Введение

Подагра — наиболее распространенное хроническое аутовоспалительное заболевание, развитие которого связано со стойкой гиперурикемией, обусловленной как внешнесредовыми, так и генетическими факторами и приводящей к отложению кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и органах. Подагра чаще встречается у мужчин, чем у женщин детородного возраста, что объясняется урикозурическим действием эстрогена, однако после менопаузы частота развития подагры у женщин значительно возрастает [1]. В дебюте заболевания в патологический процесс вовлекаются преимущественно первые плюснефаланговые суставы (ПлФС), реже — голеностопные и коленные суставы. Поражение осевого скелета при подагре — редкая, однако не казуистическая локализация, традиционно относящаяся к поздним проявлениям болезни [2]. При этом в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы позвоночника. Согласно полученным данным ряда зарубежных исследований [3–5],

наиболее частым аксиальным проявлением подагры является поражение поясничного отдела позвоночника. В отечественной литературе также описан случай тофусного поражения грудного отдела позвоночника у молодого мужчины [6]. Вовлечение крестцово-подвздошных суставов (КПС) в патологический процесс при подагре встречается крайне редко [3, 5, 7] и обычно протекает субклинически, являясь случайной рентгенологической находкой [3]. Однако при возникновении симптоматики клиническая картина поражения КПС может имитировать аксиальные проявления заболеваний из группы спондилоартритов (СпА) [6]. По результатам рентгенологического исследования распространенность поражения поясничного отдела позвоночника и КПС среди пациентов с подагрой составляет от 13% до 17% [9, 10]. Стоит отметить, что признаки отека костного мозга (остеит), выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС, имеют неспецифический характер и могут возникать при различных болезнях, включая спондило-

артриты (СПА), инфекционный артрит, подагрический сакроилиит и др. Компьютерная томография (КТ) в ряде случаев может помочь в верификации этиологии поражения осевого скелета, однако не позволяет напрямую идентифицировать кристаллы МУН.

На сегодняшний день пункция сустава с исследованием синовиальной жидкости на наличие кристаллов МУН методом поляризационной микроскопии остается «золотым стандартом» диагностики подагры. Однако порой артроцентез может являться технически сложной задачей при взятии синовиальной жидкости из труднодоступных мест, например, КПС, особенно при минимальном выпоте в полость сустава. В среднем от появления первых клинических признаков подагры до момента вовлечения осевого скелета проходит около 10 лет, хотя при воздействии определенных факторов, включая прием диуретиков, злоупотребление алкоголем, длительное применение высоких доз глюкокортикоидов, а также при тяжелой патологии почек аксиальные проявления подагры могут присоединиться довольно быстро, а в ряде случаев могут манифестировать уже в дебюте болезни [11, 12]. Приводим собственное клиническое наблюдение редкого встречающегося поражения КПС при подагре с обсуждением сложности диагностики сакроилиита при данном заболевании.

Описание клинического случая

Пациентка Ч., 57 лет, обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с наличием боли воспалительного ритма в шейном и поясничном отделах позвоночника, боли в области пяток и в мелких суставах стоп с ограничением движений и периодическими болями в плечевых, локтевых, тазобедренных и коленных суставах.

Из анамнеза известно, что с 27 лет (с 1991 г.) стала отмечать боль смешанного ритма в шейном отделе позвоночника, которая сопровождалась цефалгиями и незначительным повышением артериального давления. По данным МРТ шейного отдела позвоночника выявлены остеохондроз и протрузии дисков. Консультирована терапевтом и неврологом, назначен нимесулид в дозе 200 мг/сут. — с недостаточным клиническим эффектом. В 1999 г. впервые стала отмечать появление боли смешанного ритма в поясничном отделе позвоночника. Тогда же обратилась к неврологу. Проводимое лечение включало лечебную физкультуру (ЛФК), физиотерапию, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и паравертебральные блокады (название используемых препаратов уточнить не удалось) с временным положительным эффектом. Ввиду непостоянного характера боли в поясничной области пациентка длительное время никуда не обращалась, регулярная медикаментозная терапия не проводилась. В 2004 г. в возрасте 40 лет наступила менопауза в связи с выполненным хирургическим вмешательством — гистерэктомией. В 2017 г. при плановом обследовании по месту жительства в анализах крови впервые обнаружено повышение уровня мочевой кислоты до 800 мкмоль/л (норма — до 360 мкмоль/л у женщин). В апреле 2018 г. отметила резко возникшую боль в поясничном отделе позвоночника, онемение пальцев левой стопы, боль по боковой поверхности левого бедра. Пациентка принимала эторикоксиб в дозе 90 мг/сут. — с положительным эффектом. Проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами с незначительным уменьшением боли в позвоночнике

и суставах. В августе 2018 г. отметила появление воспалительной боли в позвоночнике, в связи с чем консультирована ревматологом — был установлен диагноз аксиального СПА, соответствующий критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 г. В сентябре 2018 г. при МРТ поясничного отдела позвоночника обнаружены протрузии диска L3–L4, грыжи дисков L4/L5–L5/S1, осложненные стенозом позвоночного канала, спондилоартроз, признаки активного двустороннего сакроилиита. Консультирована ревматологом по месту жительства, после чего начата терапия сульфасалазином в стандартных дозах. В апреле 2018 г. пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение городской больницы, где было проведено обследование и установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, двусторонний сакроилиит (II стадия), спондилит (шейного, грудного отдела позвоночника), энтезопатии, активность высокая (оценка по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 4,1). Было продолжено лечение сульфасалазином по 2 г/сут. и НПВП, на фоне которого отмечалось незначительное улучшение со стороны суставного синдрома, однако боль в позвоночнике сохранялась, появилась перемежающаяся боль в ягодицах. По представленным медицинским документам обращал на себя внимание высокий уровень мочевой кислоты (780 мкмоль/л), антиген HLA-B27 не выявлен.

С ноября 2019 г. отмечает усиление боли в крестце и появление боли в пятках. Учитывая стойкое поражение суставов, сохраняющиеся воспалительные изменения в позвоночнике по данным МРТ, а также высокую активность заболевания, в ревматологическом отделении инициирована терапия ингибитором фактора некроза опухоли α (этанерцепт 50 мг/нед.) в сочетании с диклофенаком 150 мг/сут. Данную терапию получала в течение года. На фоне лечения появилось ощущение парестезий и онемения в нижних конечностях, однако уменьшения боли в пояснице и ягодицах не отмечалось.

В мае 2020 г. присоединилось чувство онемения в верхних конечностях и ограничение движений в плечевых суставах. Проводились внутримышечные инъекции бетаметазона с кратковременным эффектом, пульс-терапия глюкокортикоидами — также без существенного улучшения со стороны суставов. В июле 2021 г. пациентка была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. По результатам МРТ обнаружены признаки активного двустороннего сакроилиита и спондилита поясничного отдела позвоночника. Клинический анализ крови не выявил существенных отклонений; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 16 мм/ч (норма — 2–30 мм/ч); С-реактивный белок — 2,2 мг/л (норма — до 5 мг/л); в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня мочевой кислоты до 600 мкмоль/л; креатинин — 78 мкмоль/л (норма — 44–106 мкмоль/л). В моче выявлены оксалаты в значительном количестве, скорость клубочковой фильтрации по Ребергу составила 74,7 мл/мин (при норме 85,0–120,0 мл/мин). В стационаре проводилась дифференциальная диагностика между заболеваниями из группы СПА и подагрой. При анализе результатов МРТ (рис. 1, 2) обращала на себя внимание интактность нижней части суставных поверхностей КПС (контуры ровные и четкие), что характерно для СПА, однако выявлен отек костного мозга (остеит) в проекции верхних отделов крестца в режиме STIR-T2, внесуставная локализация эрозий и выраженный остеосклероз

в режиме T1. При рентгенографии таза обнаружен двусторонний достоверный сакроилиит 2-й стадии (рис. 3). Учитывая неоднозначность полученных данных, принято решение о проведении дополнительного обследования. При КТ КПС (рис. 4) выявлены субхондральный склероз и множественные кистовидные просветления с четкими склерозированными контурами в толще крестца и подвздошной кости (симптом «пробойника»?), единичные эрозии у передневерхних краев крыльев подвздошных костей с обеих сторон, склероз и неровность контуров передневерхней поверхности крестца, что может говорить об остеопролиферации вследствие отложения кристаллов. На рентгенограмме стоп (рис. 5) в области первого плюснефалангового сустава (1 ПЛФС) выявлен симптом «пробойника», а в области первого предплюсне-плюсневых суставов правой стопы по внутреннему контуру первой плюсневой кости и медиальной поверхности клиновидной кости обнаружены признаки пролиферации костной ткани,

что также является косвенным признаком отложения кристаллов МУН. Учитывая обнаруженные рентгенологические изменения, пациентке проведена пункция 1 ПЛФС сустава с анализом синовиальной жидкости, однако кристаллы МУН не обнаружены. Пациентке была выполнена двухэнергетическая компьютерная томография, которая подтвердила поражение КПС с накоплением кристаллов МУН (рис. 6).

При сопоставлении полученных лабораторных и инструментальных данных диагноз был пересмотрен в пользу подагры хронического течения с поражением периферических суставов, позвоночника и КПС (подагрический сакроилиит). Пациентке назначена уратснижающая терапия — аллопуринол 100 мг/сут. с постепенной эскалацией дозы до 300 мг/сут. под контролем уровня мочевой кислоты для достижения целевых значений (ниже 300 мкмоль/л), а также колхицин 1 мг/сут. в течение 8 месяцев в качестве профилактики острого подагрического приступа.

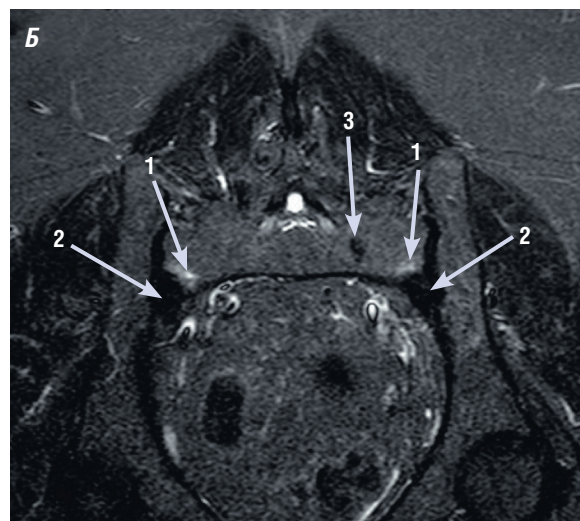
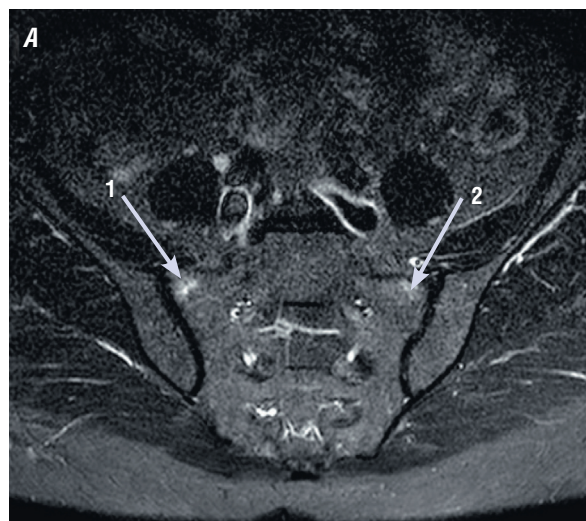


Рис. 1. МРТ крестцово-подвздошных суставов в режиме STIR-T2, аксиальная (А) и коронарная (Б) проекции: 1 (А, Б) — отек костного мозга (остеит) в области передневерхних отделов крестца; 2 (Б) — гипозохогенные отложения; 3 (Б) — кистовидное гипозохогенное образование в толще крестца

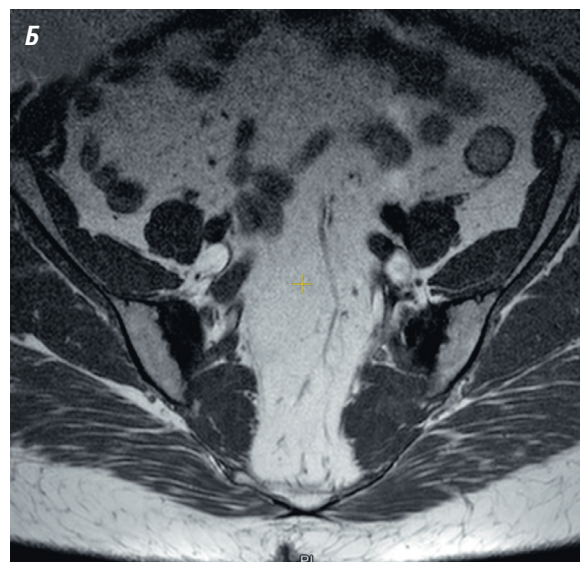
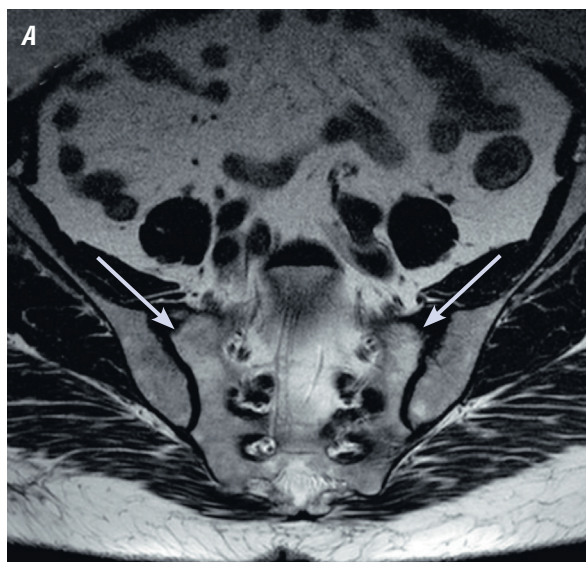


Рис. 2. МРТ крестцово-подвздошных суставов в режиме T1, аксиальная проекция: выраженный остеосклероз

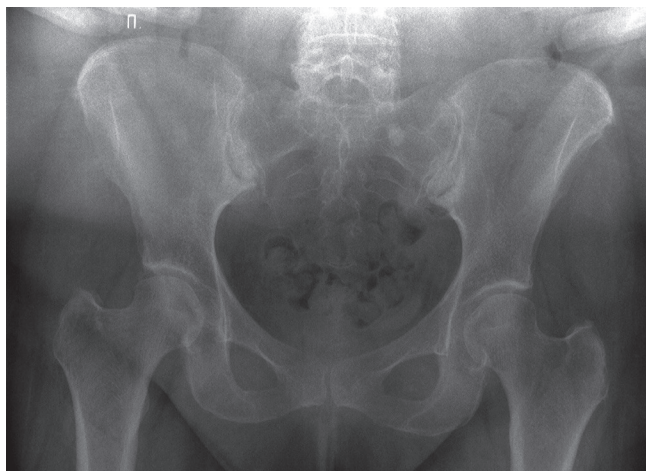


Рис. 3. Обзорная рентгенография таза: признаки двустороннего сакроилиита II стадии по Kellgren



Рис. 5. Рентгенография стоп. Мягкие ткани слегка уплотнены, утолщены в области суставов 1-х пальцев. Умеренный околоуставной остеопороз. Кистовидные просветления костной ткани со склеротическим ободком в области головок плюсневых костей – «симптом пробойника» (1). Проплиферация костной ткани первой плюсневой кости и медиальной поверхности клиновидной кости правой стопы (2)

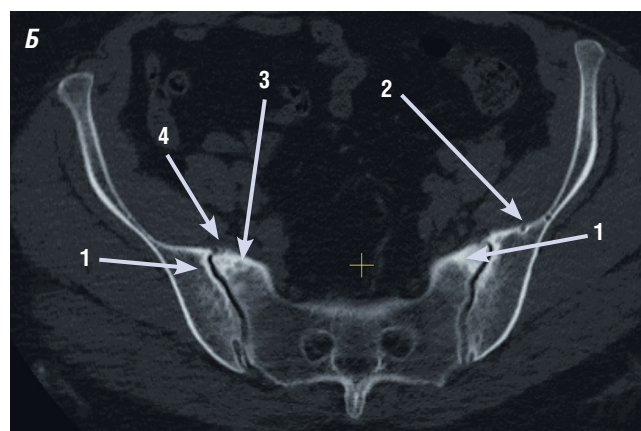
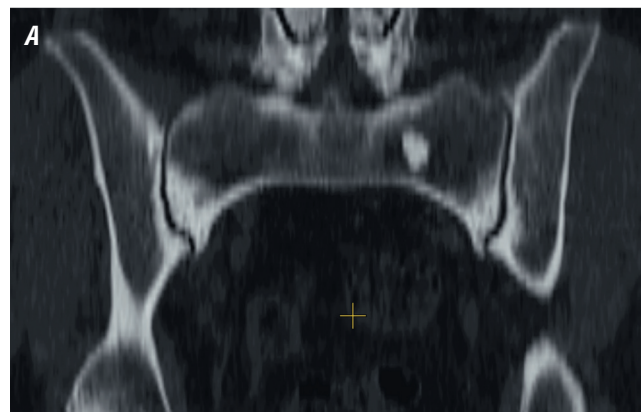


Рис. 4. Компьютерная томография крестцово-подвздошных суставов в коронарной (А) и аксиальной (Б) проекции: 1 (Б) – субхондральный склероз, выраженный со стороны передних отделов крестца и смежных отделов крыльев подвздошных костей; 2 (Б) – единичные эрозии у передневерхних краев крыльев подвздошных костей с обеих сторон; 3 (Б) – многочисленные кистовидные просветления со склеротическим ободком в толще крестца и подвздошной кости; 4 (Б) – признаки остеопролиферации передневерхних отделов крестца. На остальных участках контуры суставных поверхностей достаточно четкие, ровные, местами – небольшое сужение щелей крестцово-подвздошных суставов. Слева, на границе тела S1 и боковой части крестца, компактный островок с неровными контурами размером 9,8 мм (эностоз)

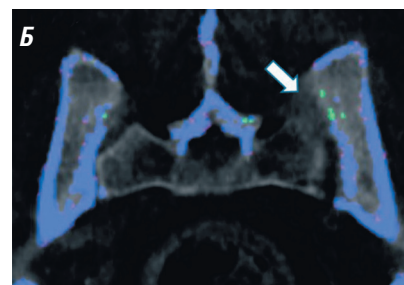
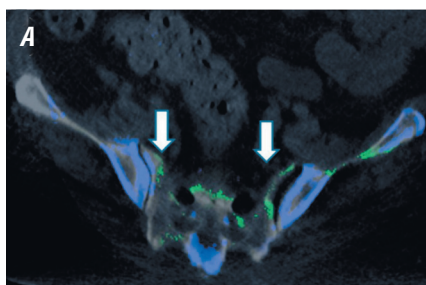
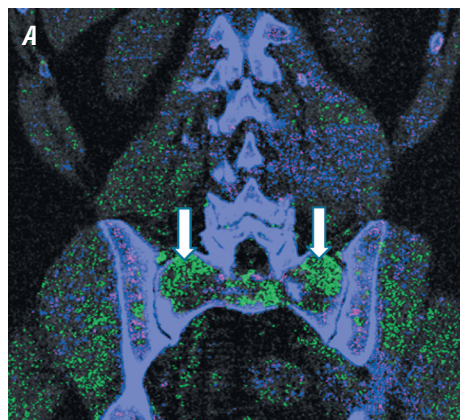


Рис. 6. Двухэнергетическая компьютерная томография крестцово-подвздошных суставов с обширной зеленой цветовой кодировкой: аксиальная (А) и коронарная (Б) проекции. Депозиты кристаллов моноурата натрия с зеленой цветовой кодировкой отмечены стрелками

Обсуждение

На настоящий момент в литературе описано только несколько случаев поражения КПС при подагре у женщин [13, 14]. По данным R.M. Konatalapalli и соавт. [15], у пациентов с подагрой при проведении КТ позвоночника можно выявить внутрикостные тофусы примерно в 35% случаев. Другое исследование, проведенное этими же авторами, выявило изолированное поражение КПС у 2 из 64 пациентов с клинически манифестной или кристалл-верифицированной подагрой [3].

На сегодняшний день для более точной диагностики редких локализаций отложения кристаллов МУН, в том числе поражения осевого скелета при подагре, используют двухэнергетическую компьютерную томографию (DECT, dual-energy computed tomography) [16]. DECT (см. рис. 6) является новейшим методом визуализации и позволяет идентифицировать осаждение кристаллов МУН, имеющих зеленую световую кодировку, на основе их химического состава. Данное инструментальное исследование обладает высокой чувствительностью и специфичностью в идентификации кристаллов МУН размером более 3 мм, а общая точность данного метода составляет 87–94%. Кроме того, DECT имеет ряд других преимуществ, включая отсутствие необходимости введения контрастного вещества и более короткий период сканирования.

Подагра с поражением КПС встречается редко, однако ее следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с сакроилиитом, принимая во внимание сходство проявлений с заболеваниями из группы СпА. В описанном нами случае клинические проявления поражения позвоночника и КПС были расценены как СпА, но стоит также отметить, что были совершены некоторые ошибки при постановке диагноза. Учитывая стойкую боль в позвоночнике, пациентке также

назначался ингибитор фактора некроза опухоли α , однако даже он был неэффективен. Следует подчеркнуть, что проявления полинейропатии и миопатии не характерны для СпА, однако достаточно часто встречаются при подагре с аксиальным поражением.

Хотя этиопатогенез депонирования кристаллов МУН в осевом скелете не изучен, есть мнение, что исходное наличие дегенеративных заболеваний позвоночника, тканевые некрозы и травмы позвоночника могут быть триггерными факторами подобных процессов [17–20], что отмечалось и в нашем случае. Использование новых методов визуализации, включая DECT, может помочь в установлении диагноза и назначении адекватного лечения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что мы ставили перед собой цель не только описать редкий случай тяжелой подагры с необычными проявлениями, но и привлечь внимание к данной проблеме, поскольку несвоевременная диагностика, неадекватная терапия, неправильная трактовка симптомов подагры приводят к прогрессированию и дальнейшему тяжелому течению заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Robinson PC. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018;118:67-73. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.012
- Елисеев МС. Поражение позвоночника при подагре. *РМЖ. Ревматология*. 2016;24(2):85-89. [Eliseev MS. Gouty lesions in the spine. *RMJ. Rheumatology*. 2016;24(2):85-99 (In Russ.)].
- Konatalapalli RM, Demarco PJ, Jelinek JS, Murphey M, Gibson M, Jennings B, et al. Gout in the axial skeleton. *J Rheumatol*. 2009;36(3):609-613. doi: 10.3899/jrheum.080374
- de Mello FM, Helito PV, Bordalo-Rodrigues M, Fuller R, Halpern AS. Axial gout is frequently associated with the presence of current tophi, although not with spinal symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(25):1531-1536. doi: 10.1097/BRS.0000000000000633
- King JC, Nicholas C. Gouty arthropathy of the lumbar spine: A case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(19):2309-2312. doi: 10.1097/00007632-199710010-00023
- Сороцкая ВН, Елисеев МС. Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):113-116. [Sorotskaya VN, Eliseev MS. Gout with tophus mimicking a tumor of the thoracic spine. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):113-116 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-113-116
- Alarcón-Segovia DA, Cetina JA, Díaz-Jouanen E. Sacroiliac joints in primary gout. Clinical and roentgenographic study of 143 patients. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1973;118(2):438-443. doi: 10.2214/ajr.118.2.438
- Cardoso FN, Omoumi P, Wieers G, Maldague B, Malghem J, Lecouvet FE, et al. Spinal and sacroiliac gouty arthritis: Report of a case and review of the literature. *Acta Radiol Short Rep*. 2014;3(8):2047981614549269. doi: 10.1177/2047981614549269
- Monu JU, Pope TL Jr. Gout: A clinical and radiologic review. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(1):169-184. doi: 10.1016/S0033-8389(03)00158-1
- Jajić I. Gout in the spine and sacro-iliac joints: radiological manifestations. *Skeletal Radiol*. 1982;8(3):209-212. doi: 10.1007/BF00355508
- Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):193-206. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.003
- Wernick R, Winkler C, Campbell S. Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1992;152(4):873-876.
- Namas R, Hegazin SB, Memişoğlu E, Abhay J. Lower back pain as a manifestation of acute gouty sacroiliitis: Utilization of dual-energy computed tomography (DECT) in establishing a diagnosis. *Eur J Rheumatol* 2019;6(4):216-218. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.18097
- Cardoso FN, Omoumi P, Wieers G, Maldague B, Malghem J, Lecouvet FE, et al. Spinal and sacroiliac gouty arthritis: Report of a case and review of the literature. *Acta Radiol Short Rep*. 2014;3(8):2047981614549269. doi: 10.1177/2047981614549269
- Konatalapalli RM, Lumezanu E, Jelinek JS, Murphey MD, Wang H, Weinstein A. Correlates of axial gout: A cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1445-1449. doi: 10.3899/jrheum.111517

16. Glazebrook KN, Guimarães LS, Murthy NS, Black DF, Bon-gartz T, Manek NJ, et al. Identification of intraarticular and peri-articular uric acid crystals with dual-energy CT: Initial evaluation. *Radiology*. 2011;261(2):516-524. doi: 10.1148/radiol.11102485
17. King JC, Nicholas C. Gouty arthropathy of the lumbar spine: A case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(19):2309-2312. doi: 10.1097/00007632-199710010-00023
18. Dhôte R, Roux FX, Bachmeyer C, Tudoret L, Daumas-Du-port C, Christoforov B. Extradural spinal tophaceous gout: Evolution with medical treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 1997; 15(4):421-423.
19. Beier CP, Hartmann A, Woertgen C, Brawanski A, Rothoerl RD. A large, erosive intraspinal and paravertebral gout tophus. Case report. *J Neurosurg Spine*. 2005;3(6):485-487. doi: 10.3171/spi.2005.3.6.0485
20. Draganescu M, Leventhal LJ. Spinal gout: Case report and review of the literature. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(2):74-79. doi: 10.1097/01.rhu.0000120898.82192.f4

Агафонова Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

Аристова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-0938>

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

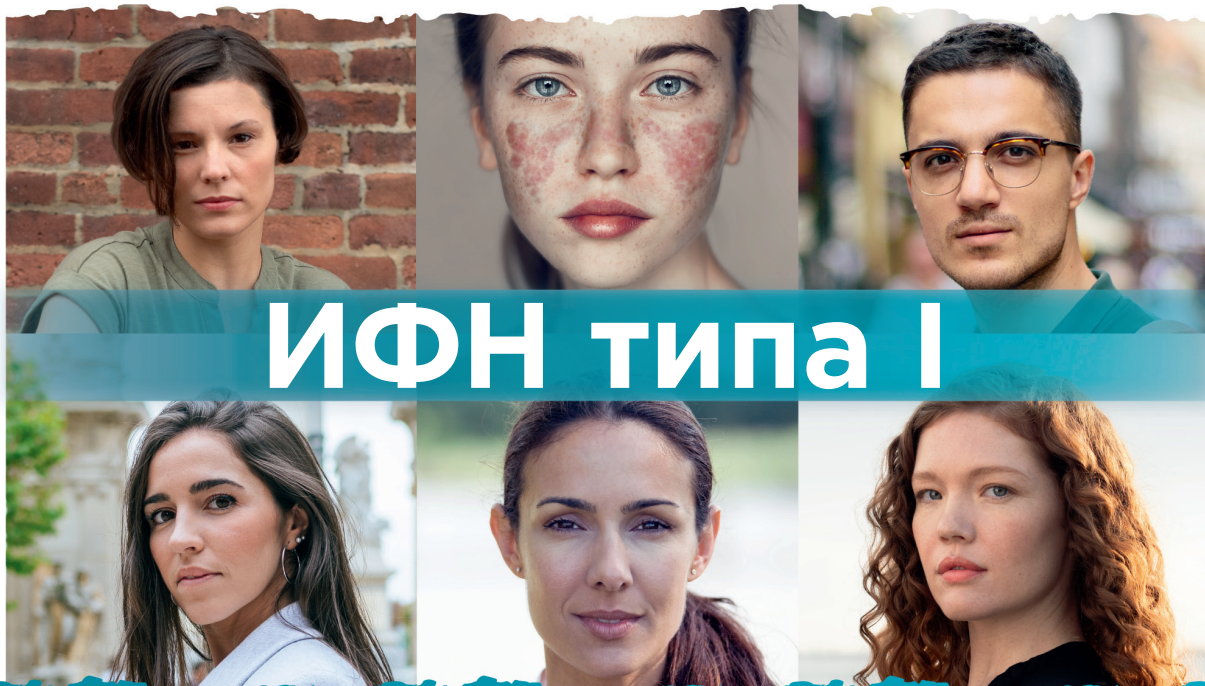
Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Эрдес Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Смирнов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

В интерфероне дело!*

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



ИФН типа I

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

