

2024 62 (1)

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



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



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



60 ЛЕТ  
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ  
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2024;  
62(1)

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

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

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

## Научный редактор

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

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Executive secretary

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

## Science Editor

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Л.И. Алексеева** – д.м.н., Москва, Россия  
**В.Н. Амирджанова** – д.м.н., Москва, Россия  
**Л.П. Ананьева** – д.м.н., профессор, Москва, Россия  
**С.В. Архипов** – д.м.н., профессор, Москва, Россия  
**А.А. Баранов** – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия  
**Б.С. Белов** – д.м.н., Москва, Россия  
**Е.И. Бялик** – д.м.н., профессор, Москва, Россия  
**Т.В. Дубинина** – к.м.н., Москва, Россия  
**Н.В. Загородний** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,  
Москва, Россия  
**Е.Г. Зоткин** – д.м.н., Москва, Россия  
**А.Е. Каратеев** – д.м.н., Москва, Россия  
**А.А. Клименко** – 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

## 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** – к.м.н., Шымкент, Казахстан  
**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** – к.м.н., Минск, Беларусь  
**Ё.У. Саидов** – д.м.н., Душанбе, Таджикистан  
**Г.А. Тогизбаев** – д.м.н., Алматы, Казахстан

## EDITORIAL BOARD:

**L.I. Alekseeva** – DM, Moscow, Russia  
**V.N. Amirdzhanova** – DM, Moscow, Russia  
**L.P. Ananeva** – Professor, DM, Moscow, Russia  
**S.V. Arkhipov** – Professor, DM, Moscow, Russia  
**A.A. Baranov** – Professor, DM, Yaroslavl, Russia  
**B.S. Belov** – DM, Moscow, Russia  
**E. I. Bialik** – Professor, DM, Moscow, Russia  
**T.V. Dubinina** – PhD, Moscow, Russia  
**N.V. Zagorodnii** – Corresponding member of the Russian Academy  
of Sciences Professor, DM, Moscow, Russia  
**E.G. Zotkin** – DM, Moscow, Russia  
**A.E. Karateev** – DM, Moscow, Russia  
**A.A. Klimenko** – DM, Moscow, Russia  
**T.V. Korotaeva** – DM, Moscow, Russia  
**A.M. Lila** – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
Professor, DM, Moscow, Russia  
**T.A. Lisitsyna** – 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

## Foreign members of the Editorial Board:

**M.I. Goicheva** – Associate Professor, Sofia, Bulgaria  
**N. Damjanov** – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia  
**E. Feist** – Professor of Medicine, Berlin, Germany  
**A.A. Aroyan** – PhD, Yerevan, Armenia  
**Ch. T. Baimukhamedov** – MD, Shymkent, Kazakhstan  
**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  
**Yo. U. Saidov** – MD, Dushanbe, Tajikistan  
**G. A. Togizbaev** – MD, Almaty, Kazakhstan

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

Е.А. Галушко, Москва, Россия

Л.Н. Денисов, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

Н.А. Шостак, Москва, Россия

Ш. Эрдес, Москва, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

**EDITORIAL BOARD:**

R. M. Balabanova, Moscow, Russia

E.A. Galushko, Moscow, Russia

L. N. Denisov, Moscow, Russia

A. I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I. A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

N. I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

G. V. Lukina, Moscow, Russia

K.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E. N. Otteva, Khabarovsk, Russia

A. P. Rebrov, Saratov, Russia

V. N. Sorotskaya, Tula, Russia

N. M. Chernykh, Voronezh, Russia

N. P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

N. A. Shostak, Moscow, Russia

Sh. Erdes, Moscow, 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;62(1):1–130  
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Предпечатная подготовка:  
ООО «МедиАр ПРЕСС»  
Тел.: (915) 248-54-35  
Отпечатано в типографии  
«Печатный комбинат»  
Тираж – 3000 экз.  
Подписано в печать 28.02.2024  
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

- Лечение и диагностика подагры: нерешенные проблемы в клинической практике ..... 7  
*М.С. Елисеев, Е.Л. Насонов*

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Контрацепция при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке (по рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов, EULAR/ACR) ..... 13  
*Т.М. Решетняк, С.Б. Керчелаява, Н.М. Кошелева*

## ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями ..... 24  
*А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов*

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы ..... 32  
*Е.Л. Насонов*

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I ..... 55  
*С.К. Соловьев, Н.Л. Козловская, Е.А. Асеева, А.А. Баранов, Н.Ю. Никишина, Е.Л. Насонов*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA ..... 65  
*Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, А.М. Лила, Т.В. Дубинина, И.З. Гайдукова, С.А. Лапшина, А.А. Клименко, Д.В. Сомов, С.А. Лукьянов, Д.М. Чудаков, И.В. Звягин, О.В. Британова, М.А. Королев, Д.И. Абдулганиева, Д.Г. Кречикова, А.А. Кастанаян, Л.В. Елисеева, Р.Р. Самигуллина, Т.В. Поварова, О.В. Антипова, С.А. Смакотина, В.Н. Соболева, О.Б. Несмеянова, Т.В. Плаксина, Н.Ф. Сорока, И.Б. Виноградова, А.П. Ребров, Т.В. Кропотина, А.Л. Маслянский, А.В. Зинкина-Орихан, Ю.Н. Линькова, П.С. Пухтинская, М.А. Морозова, Г.А. Виндерская*
- Динамика модифицированных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом на фоне 5-летней терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 ..... 81  
*Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, И.Г. Кириллова, Д.А. Герасимова, Е.Л. Насонов*
- Основные субпопуляции CD8<sup>+</sup> Т-клеток периферической крови у пациентов с системной красной волчанкой ..... 90  
*С.С. Беневоленская, И.В. Кудрявцев, М.К. Серебрякова, А.А. Рубинштейн, Е.С. Кувардин, И.Н. Григорьева, Д.Б. Алиев, Д.Б. Замоева, Д.В. Моторин, А.С. Головкин, О.В. Калинина, С.В. Лапин, И.З. Гайдукова, А.Л. Маслянский, Е.К. Гайдукова*
- Рентгенологическое прогрессирование сакроилита при раннем псориатическом артрите: данные 7-летнего наблюдения (предварительные результаты) ..... 98  
*Е.Ю. Логинова, П.О. Тремаскина, Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева, А.В. Сухинина, С.И. Глухова*
- Применение симптоматических средств замедленного действия при остеоартрите суставов кистей: акцент на параметры микроциркуляции ..... 104  
*А.С. Трофимова, В.И. Мазуров, А.А. Шохин, Е.А. Трофимов*

## ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями ..... 109  
*А.В. Сантимов, С.В. Гречаный, Г.А. Новик*

## **РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Остеоартрит «нетипичной» локализации: эпидемиология, клинические проявления, принципы терапии . . . . .	118
<i>А.Е. Каратеев, В.А. Нестеренко, В.Е. Бялик, А.В. Смирнов, А.М. Лиля</i>	

## **НЕКРОЛОГ**

Некролог. Земфира Садуллаевна Алекберова. (18.02.1932 – 21.12.2023) . . . . .	128
---	-----

## **ИНФОРМАЦИЯ**

План мероприятий на 2024 год . . . . .	130
--	-----

# C O N T E N T S

## LEADING ARTICLE

- Treatment and diagnostics of gout: Unsolved problems in clinical practice . . . . . 7**  
*Maxim S. Eliseev, Evgeny L. Nasonov*

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

- Contraception for antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (according to the recommendations of the European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology, EULAR/ACR) . . . . . 13**  
*Tatiana M. Reshetnyak, Svetlana B. Kertchelaeva, Nadezhda M. Kosheleva*

## PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. . . . . 24**  
*Aleksandr N. Kulikov, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov*

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects . . . . . 32**  
*Evgeny L. Nasonov*

## REVIEWS AND LECTURES

- Lupus nephritis – modern aspects of diagnosis and therapy. Part I . . . . . 55**  
*Sergey K. Solovyev, Natalia L. Kozlovskaya, Elena A. Aseeva, Andrey A. Baranov, Nina Yu. Nikishina, Evgeny L. Nasonov*

## ORIGINAL RESEARCH

- Effectiveness and safety of BCD-180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA . . . . . 65**  
*Evgeny L. Nasonov, Vadim I. Mazurov, Alexander M. Lila, Tatiana V. Dubinina, Inna Z. Gaydukova, Svetlana A. Lapshina, Alesya A. Klimenko, Dmitrii V. Somov, Sergey A. Lukianov, Dmitry M. Chudakov, Ivan V. Zvyagin, Olga V. Britanova, Maxim A. Korolev, Diana G. Krechikova, Alexander A. Kastanayan, Larisa V. Eliseeva, Ruzana R. Samigullina, Tatyana V. Povarova, Olga V. Antipova, Svetlana A. Smakotina, Valentina N. Soboleva, Olga B. Nesmeyanova, Tatiana V. Plaksina, Diana I. Abdulganieva, Nikolay F. Soroka, Irina B. Vinogradova, Andrey P. Rebrov, Tatiana V. Kropotina, Alexey L. Maslyanskiy, Arina V. Zinkina-Orikhan, Yulia N. Lin'kova, Polina S. Pukhtinskaia, Maria A. Morozova, Galina A. Vinderskaya*

- Dynamics of modified cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis on the background of 5-year therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor . . . . . 81**  
*Elena V. Gerasimova, Tatiana V. Popkova, Irina G. Kirillova, Daria A. Gerasimova, Evgeny L. Nasonov*

- Main circulating CD8<sup>+</sup> T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus . . . . . 90**  
*Stanislava S. Benevolenskaya, Igor V. Kudriavtsev, Maria K. Serebriakova, Artem A. Rubinstein, Evgeniy S. Kuvardin, Irina N. Grigor'yeva, Damir B. Aliev, Darina B. Zammoeva, Dmitry B. Motorin, Alexey S. Golovkin, Olga V. Kalinina, Sergey V. Lapin, Inna Z. Gaydukova, Alexey L. Maslyanskiy, Ekaterina K. Gaydukova*

- 7 year of sacroiliac radiographic progression in early psoriatic arthritis (preliminary results) . . . . . 104**  
*Elena Yu. Loginova, Polina O. Tremaskina, Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Anastasiia V. Sukhinina, Svetlana I. Glukhova*

## PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Mental disorders in children with rheumatic diseases . . . . . 109**  
*Andrei V. Santimov, Severin V. Grechanyi, Gennady A. Novik*

## **RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION**

<b>Osteoarthritis of “atypical” localization: Epidemiology, clinical manifestations, principles of therapy . . . . .</b>	<b>118</b>
<i>Andrey E. Karateev, Vadim A. Nesterenko, Valerii E. Bialik, Alexander V. Smirnov, Alexander M. Lila</i>	

## **OBITUARY**

<b>Alekberova Z.S. (18.02.1932 – 21.12.2023) . . . . .</b>	<b>128</b>
--	------------

## **INFORMATION**

<b>Action plan for 2024 . . . . .</b>	<b>130</b>
---------------------------------------	------------

# Новые патогенетически обоснованные возможности в терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА)

## Вариант иммунопатогенеза аксиального спондилоартрита (аксСпА)

- Нарушение иммунологической толерантности у генетически предрасположенных HLA-B27+ лиц
- Патологическая кросс-реактивность в отношении собственных белков
- Активация и пролиферация аутореактивных цитотоксических Т-клеток



Для HLA-B27+ пациентов с аксСпА (до 95% с АС и до 70% с нерентгенологическим аксСпА) характерен особый пул цитотоксических CD8+ Т-клеток, которые имеют в своем клеточном рецепторе сегмент TRBV9

Формирование пула TRBV9+ Т-лимфоцитов



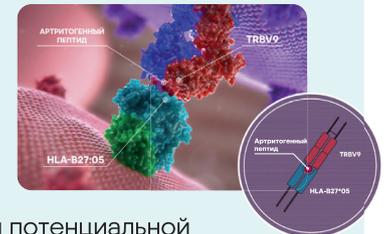
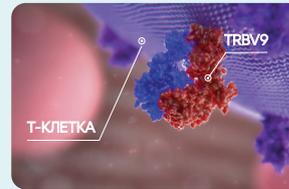
**В результате атаки собственных тканей аутореактивными Т-клетками запускается иммуновоспалительный каскад:**



- Привлечение и активация моноцитов, макрофагов, Т-хелперов, NK-клеток
- Выработка провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и др.)
- Пролиферация мезенхимальных клеток, остеобластов и хондроцитов

## ТРИУМФ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

TRBV9 принимает участие в распознавании артритогенных пептидов на нормальных клетках и обеспечивает активацию и пролиферацию аутореактивных Т-лимфоцитов, что является ключевым начальным звеном иммунопатологического процесса



Сегмент TRBV9 является потенциальной мишенью для элиминации аутореактивных Т-лимфоцитов:

- Перспектива торможения иммунопатологического каскада с купированием симптомов аксСпА и остановкой структурных изменений
- Содержание TRBV9+ Т-клеток не превышает 5%, что может обеспечить точечное воздействие на иммунную систему с благоприятным профилем долгосрочной безопасности

## Клиническая картина аксСпА:

- Поражение позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (сакроилиит) с формированием синдесмофитов и анкилозов
- Внепозвоночные симптомы (энтезиты, периферические артриты)
- Внеклеточные проявления (увеиты, воспалительные заболевания кишечника, псориаз)



Список литературы:  
 • Комен Е.А., Лебедев Ю.Б., Кошенкова А.В., Сыржо Д.С., Мусаткина Е.А., Лукьянов С.А., Чудаков Д.М., Звягин И.В. Исследование клонального репертуара фракции активированных Т-лимфоцитов у пациента с анкилозирующим спондилитом. Вестник РГМУ. 2018;(3):65-73. doi: 10.24075/181218.001  
 • Garrido-Mesa, J., Brown, M.A. T cell Repertoire Profiling and the Mechanism by which HLA-B27 Causes Ankylosing Spondylitis. Curr Rheumatol Rep 2022(24):398–410. https://doi.org/10.1007/s11926-022-01090-6  
 • Israelsan MA, Stepanov AV, Staroverov DB, Shagina IA, Misirin AK, Schemelova MA, Evstratieva AV, Merzlyak EM, Bogdanova EA, Britanova OV, Lukyanov SA. Testing of monoclonal antibodies against the T-cell receptor associated with ankylosing spondylitis. Bulletin of Russian State Medical University. 2018;(5):71-79. doi: 10.24075/brsmu.2018.064  
 • Komech EA, Kolpakova AD, Baidina AA, Minevina AA, Sahikova MA, Shmidt EI, Korotseva TV, Lognova EY, Erdes SF, Bogdanova EA, Shugay M, Lukyanov S, Lebedev YB and Zvyagin IV. TCR repertoire profiling revealed antigen-driven CD8+ T cell clonal groups shared in synovial fluid of patients with spondyloarthritis. Front. Immunol. 2022(13):973243. doi: 10.3389/fimmu.2022.973243  
 • Del Vesovo S, Venerito V, Iannone C, Lopalco G. Uncovering the Underworld of Axial Spondyloarthritis. Int. J. Mol. Sci. 2023(24):6463. https://doi.org/10.3390/ijms24076463 rd.2003.011247

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



www.artlegia.com

# Искусство в каждом движении



Узнать больше

## ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для  
терапии ревматоидного артрита<sup>1</sup>, блокирующий  
цитокин, а не рецептор<sup>2</sup>

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

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

ИЛ-интерлейкины

<sup>1</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов др);

[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation) (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее)

<sup>2</sup> Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of oloklizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MABS*. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шоу С., Борн Т., Майер С., Каррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапеки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130. Моноклональные антитела 2014 май-июнь; 6(3):774-82)

Hunter SA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol*. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май;16(5):448-57))

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGIA\_19.01.2022.

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



# Лечение и диагностика подагры: нерешенные проблемы в клинической практике

М.С. Елисеев<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

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

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

**Контакты:** Елисеев Максим Сергеевич, [elicmax@yandex.ru](mailto:elicmax@yandex.ru)  
**Contacts:** Maxim Eliseev, [elicmax@yandex.ru](mailto:elicmax@yandex.ru)

**Поступила** 04.07.2023  
**Принята** 12.01.2024

Возможности диагностики и лечения подагры существенно расширились. Однако это не привело ни к решению проблемы своевременной диагностики заболевания, ни к улучшению контроля над ним, ни к снижению смертности больных подагрой. В статье обсуждаются вероятные причины отсутствия прогресса в ведении пациентов с подагрой, связанные с недостаточным использованием современных возможностей диагностики и ошибками при назначении лекарственной терапии. К таковым следует отнести недостаточную осведомленность медицинского персонала о высокой информативности для диагностики подагры ультразвукового исследования, малой доступности поляризационной микроскопии и двухэнергетической компьютерной томографии; беспричинное игнорирование профилактической симптоматической терапии; использование неадекватных доз препаратов. Еще одной причиной может быть отсутствие единой концепции в отношении конкретных показаний к назначению уратснижающих препаратов и выбора конкретного лекарственного средства.

**Ключевые слова:** подагра, диагностика, лечение, гиперурикемия, мочевая кислота

**Для цитирования:** Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Лечение и диагностика подагры: нерешенные проблемы в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):7–12.

## TREATMENT AND DIAGNOSTICS OF GOUT: UNSOLVED PROBLEMS IN CLINICAL PRACTICE

Maxim S. Eliseev<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

The possibilities for diagnosing and treating gout have expanded significantly. However, this did not lead to solving the problem of timely diagnosis of gout, nor to improving control over it, nor to reducing mortality in patients with gout. In the article possible reasons of absence of the progress in gout control connected with the lack of usage of contemporary capabilities in diagnosis and mistakes in usage of drugs therapy is discussed. These should include the lack of conversance of medical staff about sonography high informativity for gout diagnosis, low availability of polarizing microscopy and dual energy computer tomography; causeless ignore of prescribing prophylactic symptomatic therapy, usage of inadequate doses of drugs. Another reason may be the absence of unified concept regarding specific indications of prescribing urate-lowering drugs and choice of specific medicine.

**Key words:** gout, diagnosis, treatment, hyperuricemia, uric acid

**For citation:** Eliseev MS, Nasonov EL. Treatment and diagnostics of gout: Unsolved problems in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):7–12 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-7-12

Несмотря на наличие большого числа посвященных подагре международных и национальных рекомендаций, включающих подробное описание актуальных методов ее диагностики и лечения, реалии демонстрируют рост заболеваемости и распространенности недуга, числа больных с тяжелым течением подагры, высокую частоту развития среди таких больных сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений, низкую в сравнении с популяцией продолжительность жизни [1–3].

Все это во многом противоречит тому, что именно в последние два десятилетия произошел перелом в отношении подходов к диагностике и лечению заболевания. Так, еще в 2006 г. опубликованы рекомендации по диагностике и лечению подагры Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [4], подвергнутые в 2016 г. ревизии [5]; затем — соответствующие документы Британского общества ревматологов [6] и Американской коллегии ревматологов

(ACR, American College of Rheumatology) [7], также недавно обновленные [8, 9], созданные в рамках международной программы «3-я инициатива» [10], неоднократно обсуждавшиеся в российской печати [11–13]; российские национальные федеральные рекомендации, измененный вариант которых ожидается в ближайшее время. Наконец разработаны в соответствии с современными требованиями международные классификационные критерии подагры [14].

Тем более страна удручающая статистика, свидетельствующая о плохой диагностике и низкой результативности лечения подагры, в том числе в нашей стране [15–17]. Это явно контрастирует с высокой эффективностью новых классификационных критериев заболевания, чувствительность и специфичность которых составляет соответственно 0,92 и 0,89, что много выше, чем у схожих критериев для других ревматических заболеваний. При этом подагра является одной из немногих болезней опорно-двигательного аппарата, причину которой можно реально увидеть,

используя относительно простой и недорогой метод поляризационной микроскопии синовиальной жидкости [14]. Не менее разительна и диссоциация реальной картины современного состояния проблемы подагры на популяционном уровне с отличными результатами строгого, скрупулезного применения рекомендаций по лечению заболевания на практике [18, 19].

Хотя во многом эти противоречия можно объяснить плохой приверженностью пациентов с подагрой назначаемой им терапии, среди иных возможных причин — недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям, длительно существующая гиперурикемия без соответствующей коррекции [3], и, вероятно, самое важное — поверхностные знания медицинского персонала, нередко по причине следования многовековым, но весьма спорным традициям, а также противоречия в некоторых принципиальных вопросах терапии и профилактики подагры. Обсуждение перспективных путей нивелирования этих противоречий, целенаправленного восполнения пробелов знаний врачей общей практики было задачей одного из пленарных заседаний Профессорского ревматологического форума, прошедшего весной 2023 года в Москве. Его краткие результаты отражены в данной статье.

Одной из до сих пор нерешенных проблем является алогично поздняя диагностика подагры — в среднем проходит до 4–5 лет с момента первого приступа артрита до установления диагноза [17]. И хотя даже это не гарантирует проведения адекватной терапии, именно длительно текущая неконтролируемая гиперурикемия, прогрессирующие заболевания, заключающиеся в развитии системного хронического микрокристаллического воспаления, частых приступах артрита и формировании тофусов, являются одними из основных причин, способствующих преждевременной смерти пациентов с подагрой [20, 21]. Все, казалось бы, просто: есть классические симптомы подагры, которые позволяют предположить диагноз уже при первой встрече врача и пациента, что в реальной практике и происходит. Однако достаточно ли этого сегодня? Если вернуться к анализу чувствительности и специфичности вышеупомянутых новых классификационных критериев подагры, то при использовании только клинических симптомов их чувствительность «падает» до 0,85, а специфичность — до 0,78 [14]. Когда провели схожий анализ для каждого отдельного симптома подагры, включая наличие более чем одного приступа острого артрита, максимальное развитие признаков артрита в течение суток, моноартрит, эритему, боль и припухлость 1-го плюснефалангового сустава, одностороннее его поражение, ночной дебют артрита, припухлость болезненных суставов при внезапном начале и стихании симптомов в течение 1–2 недель, наличие тофусов, оказалось что принятое априори одновременное превышение порогового значения для чувствительности (0,80) и специфичности (0,50) ни для одного из перечисленных признаков достигнуто не было [22]. Статистически значимым было только сочетающееся с другими симптомами наличие подкожных тофусов, однако ждать их появления для уточнения диагноза абсурдно, так для их формирования чаще всего нужны годы. Итак, в среднем, 1 из 5 пациентов с подагрой при уповании лишь на клиническую картину артрита получит иной, ошибочный, диагноз, и наоборот: 1 из 5 пациентов с другой патологией будет классифицирован как пациент с подагрой. Иными словами, для двукратного уменьшения вероятности ошибочной

диагностики достаточно применения либо ультразвукового исследования (УЗИ), либо двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ), причем доступность первой максимальна, более того, ее общая чувствительность даже выше и достигает 93% [23]. Если же представить, что всем пациентам с подозрением на подагру будут проведены диагностическая пункция сустава и исследование экссудата в поляризационном микроскопе, проблема ранней диагностики подагры уйдет в прошлое. Почему этого не происходит, если существуют вышеупомянутые рекомендации?

В реальности же все обстоит еще хуже, так как в исследованиях, направленных на определение диагностической ценности отдельных симптомов подагры проводилась максимально качественная диагностика в специализированных научных центрах опытными ревматологами — вряд ли можно ожидать даже такого, явно не идеального, результата, от врачей первичного звена. Это относится как к диагностике, так и к терапии подагры. Так, анализ результативности помощи пациентам с подагрой в США (1 162 747 случаев) показал, что основная нагрузка ложится на первичную медико-санитарную помощь, и это в основном пациенты с «острой» подагрой, тогда как вовлечение в лечебный процесс ревматолога прогрессивно увеличивалось у пациентов с тяжелой прогрессирующей подагрой [24]. При этом посещение ревматолога ассоциировалось со снижением обращаемости пациентов в отделения неотложной помощи; ревматологи чаще определяли у своих больных подагрой сывороточный уровень мочевой кислоты и чаще назначали им уратснижающие препараты. Основной вывод работы подчеркивает, что существуют огромные возможности для улучшения контроля подагры «за пределами ревматологии». Даже если предположить, что в соответствии с действующим донныне приказом Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» (с изменениями и дополнениями от 21 февраля 2020 г.)», соблюдается требование о наличии кабинета ревматолога на каждые 50 000 прикрепленного населения [25], то даже в этом случае на каждого ревматолога на амбулаторном приеме будет приходиться предположительно (если экстраполировать распространенность подагры в развитых странах на РФ) порядка 1000–2000 только пациентов с подагрой. Реальность же такова, что сегодня, в XXI веке, диагноз подагры выставляется «на глазок», как и в V веке до н. э. И если ограничениями для ДЭКТ могут быть высокая стоимость и недостаточная оснащенность подобными томографами даже крупных городов, то в отношении УЗИ каких-либо препятствий для его рутинного использования нет. Данный метод может быть особенно полезен в диагностике «ранней» подагры, так как при УЗИ депозиты уратов могут обнаруживаться еще на преклинической стадии [26].

Лечение подагры «на бумаге» и в жизни также существенно различается. Интересно, что есть глобальные противоречия между теми же современными рекомендациями по лечению подагры и действующими инструкциями по применению некоторых лекарственных препаратов. Например, назначение колхицина по поводу острого приступа артрита в низких дозах признано столь же эффективным, как и в высоких при во много раз меньшей частоте развития нежелательных явлений [27], что нашло отражение во всех действующих, в том числе национальных, рекомендациях по лечению подагры, лимитирующих суточную

дозу препарата 1,5 (1,8) мг [5, 8, 9]. Однако, согласно инструкции, его следует использовать как «во времена инквизиции»: «...В первый день лечения – 3 мг/сут. (1 табл. утром и 2 табл. вечером), во 2-й и 3-й дни – 2 мг/сут. (по 1 табл. утром и вечером), в 4-й и последующие дни – по 1 табл. в день (вечером)» [28], – то есть в дозах, достаточных для достижения почти 100%-й вероятности развития токсического эффекта. То же самое относится к уратснижающим препаратам. Как пример можно привести инструкцию к применению аллопуринола: «...Рекомендованная доза препарата составляет 100–200 мг/сут. при легком течении заболевания; 300–600 мг/сут. при среднетяжелом течении; 600–900 мг/сут. при тяжелом течении» [29]. При том, что отличительной чертой всех основных рекомендаций является таргетный принцип терапии подагры, его основа – достижение и поддержание на протяжении жизни целевого уровня мочевой кислоты (МК), тогда как классификация подагры по тяжести лечения, приведенная в инструкции, отсутствует как таковая и не является определяющей при выборе дозы. Более того, помимо снижения риска развития нежелательных явлений, титрование дозы аллопуринола (увеличение на 100 мг/сут. каждые 2–3 недели) позволяет пациенту принимать минимально эффективную дозу препарата и корректировать ее при необходимости. Такой подход позволяет добиться целевого уровня МК в крови у 86% пациентов [30].

К стойким заблуждениям, связанным с назначением уратснижающих препаратов, относится мнение, что их следует отменять при развитии приступов артрита (тогда как даже их назначение во время приступа не следует считать ошибкой [31]). Не соответствует истине и утверждение, что высокие дозы уратснижающих препаратов намного чаще приводят к развитию нежелательных явлений. В реальности они переносятся так же хорошо, как низкие, в том числе у пациентов с умеренно сниженной почечной функцией [30, 32]. Самое печальное, что подобные устойчивые, но не имеющие какого бы то ни было подтверждения суждения, нередко транслируются «в массы» с трибуны.

Казуистической редкостью является назначение профилактической терапии, направленной на снижение риска острых приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии, хотя это позволяет многократно снизить вероятность приступов, их продолжительность и интенсивность, а также радикальным образом повлиять на приверженность терапии подагры в целом и является экономически целесообразным [33, 34]. Доля пациентов, которые имеют противопоказания к применению низких доз колхицина, противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов, по нашим данным, едва превышает 10% [34].

Не нашло пока широкого применения использование для купирования острых приступов артрита ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ-1), хотя опыт их назначения, в том числе в Российской Федерации, следует рассматривать как позитивный [35, 36]. Показано, что примерно 1 из 50 пациентов с подагрой, имеющих не менее 3 приступов артрита в год, нуждается в назначении ингибиторов ИЛ-1 в силу либо неэффективности иных методов симптоматической терапии, либо наличия абсолютных противопоказаний для их применения [37]. В реальности же случаи получения пациентами с подагрой ингибиторов ИЛ-1 единичны, хотя подобный метод нередко безальтернативен. И в данной ситуации объяснить это только недостаточной осведомленностью врачей первичного звена нельзя,

так как назначение ингибиторов ИЛ-1 – прерогатива исключительно ревматологов, имеющих личный опыт применения генно-инженерных биологических препаратов. Однако одного желания назначить ингибитор ИЛ-1 недостаточно: канакинумаб, первым из них зарегистрированный в Российской Федерации для лечения подагры уже около 10 лет назад, столь дорог, что его применение накладно даже в рамках клинико-статистических групп; второй ингибитор ИЛ-1, который появился в Российской Федерации недавно, – анакинра – не так дорог, но подагра не входит в число официально зарегистрированных показаний для его использования, что осложняет назначение.

Еще одной проблемой следует признать отсутствие единого мнения относительно некоторых важных аспектов уратснижающей терапии. С одной стороны, наличие соответствующих рекомендаций должно быть хорошим подспорьем в повседневной работе с больными, представляя квинтэссенцию накопленного опыта и знаний в виде конкретных положений и тезисов. С другой, анализ по сути одних и тех же исследований нередко приводит к отличным друг от друга выводам, и унифицировать подходы к терапии подагры в разных странах пока не получается. К принципиальным вопросам можно отнести определение сроков начала уратснижающей терапии: когда начинать прием уратснижающих препаратов (сразу после постановки диагноза, или после достижения *n*-й частоты приступов за предшествующий год, или при наличии сопутствующих заболеваний вне зависимости от количества приступов, или только при прогрессировании подагры до тяжелой тофусной формы и т. д.) [5, 8–10, 38, 39]? Если ставить во главу угла собственно подагру (рассматривать ее исключительно как форму артрита), то отказ от раннего назначения препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, объяснить как-то можно (не у всех приступы возникают часто и болезнь быстро прогрессирует). Однако если рассматривать кристаллы уратов и гиперурикемию в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и обменных нарушений, то промедление в назначении терапии нелогично. По нашему мнению, сам факт установления диагноза подагры должен быть основанием для немедленного назначения лекарственных препаратов, снижающих уровень МК в крови.

Другой спорный вопрос – выбор препарата. Интересно, что выбор этот в большинстве стран, как и в Российской Федерации, ограничен всего двумя препаратами – аллопуринолом и фебуксостатом, причем оба имеют идентичный механизм действия, связанный с ингибированием фермента ксантиноксидазы. И так, согласно отдельным, как будет показано, противоречащим друг другу рекомендациям (тезисы из них перечислены ниже), при выборе терапии пациенту с подагрой следует:

- рассматривать в качестве препарата первой линии терапии исключительно аллопуринол, в том числе при наличии сниженной функции почек, не лимитируя дозу; комбинация аллопуринола с урикозуриками или фебуксостат назначаются при неэффективности аллопуринола [8];

- назначать аллопуринол, но при хронической болезни почек применять его только в низких дозах, фебуксостат же – при неэффективности аллопуринола [5];

- использовать аллопуринол при нормальной или близкой к нормальной функции почек; при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пределах 30–60 мл/мин

фебуксостат можно рассматривать в качестве альтернативы аллопуринолу, а при СКФ < 30 мл/мин фебуксостат следует считать препаратом выбора [38];

– совместное свободное решение врача и пациента при выборе – аллопуринол или фебуксостат, но аллопуринол показан в качестве терапии первой линии лицам с подагрой с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, перенесшим ранее инфаркт миокарда или инсульт или имеющим нестабильную стенокардию) [9];

– не отдавать предпочтений при выборе уратснижающей терапии конкретному препарату (аллопуринолу или фебуксостату) [40, 41].

Ясно, что именно мнения, учитывая довольно ограниченное число крупных рандомизированных исследований, лежащих в основе их формирования, являются основой столь разных позиций. Очевидно, что либо нет глобальных различий по безопасности и эффективности данных препаратов, либо они есть, но на сегодняшний день это не может быть решено окончательно. Так, результаты двух наиболее крупных сравнительных исследований – CARES и FAST – противоречат друг другу [42, 43]. В первом (CARES) при всех его недостатках [44] прогноз в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности был хуже при назначении фебуксостата, во втором (FAST) различий между препаратами для указанных исходов не было. Любопытны результаты ретроспективного анализа изменений частоты нежелательных явлений и показателей смертности у пациентов с впервые диагностированной подагрой и уратснижающей терапией, назначенной в период с 2006 по 2017 г., из Тайваньской национальной базы данных медицинского страхования [45]. По мере нарастания популярности фебуксостата после его регистрации и при параллельном уменьшении частоты использования аллопуринола снизилась частота развития синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза, но увеличилось число острых инфарктов миокарда, чрескожных коронарных вмешательств и возросла общая смертность. Сложность подобных исследований

при подагре частично объясняется отсутствием возможности сравнения результатов длительного применения уратснижающих препаратов и плацебо, однако однозначного ответа на вопрос о целесообразности лекарственной терапии и различий по эффективности и безопасности конкретных уратснижающих средств нет и в отношении асимптоматической гиперурикемии, где плацебо-контролируемые исследования уместны [46, 47]. Таким образом, данный вопрос, который активно обсуждается уже в течение нескольких десятилетий [48], все еще актуален. В любом случае необходимы новые качественные научные исследования в этой области. Если же говорить о дне сегодняшнем, то выбор в качестве препарата первой линии терапии аллопуринола при сохранной функции почек и фебуксостата – при сниженной представляется нам наиболее разумным.

Следует констатировать, что неоптимальное ведение пациентов с подагрой обусловлено прежде всего неполной реализацией на практике имеющихся диагностических и терапевтических возможностей, что во многом связано с недостаточным опытом и знаниями врачей, сталкивающихся с подагрой, ограниченной доступностью ряда противоподагрических препаратов, отсутствием точных представлений об их преимуществах и недостатках.

*Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования (государственный регистрационный № 123041800013-3).*

#### **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. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):11-16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008
2. He Q, Mok TN, Sin TH, Yin J, Li S, Yin Y, et al. Global, regional, and national prevalence of gout from 1990 to 2019: Age-period-cohort analysis with future burden prediction. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e45943. doi: 10.2196/45943
3. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27
4. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1301-1311. doi: 10.1136/ard.2006.055251
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
6. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al.; British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1372-1374. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a
7. Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al.; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772
8. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180
9. Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E; Guideline Committee. Gout: Diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ.* 2022;378:o1754. doi: 10.1136/bmj.o1754
10. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328-335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325

11. Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):141-146. [Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):141-146 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146
12. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
13. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
14. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581-585. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581-585 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-581-585
15. Карнакова МВ, Калягин АН. Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время? *Современная ревматология*. 2017;11(1):23-27. [Karnakova MV, Kalyagin AN. Has the clinical course of gout recently changed? *Modern Rheumatology Journal*. 2017; 11(1):23-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-23-27
16. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. *Клиническая геронтология*. 2015; 21(5-6):3-9. [Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorobiev PA. Elderly patients with gout, treatment by a physician. *Clinical Gerontology*. 2015;21(5-6):3-9 (In Russ.)].
17. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(7):410-414. [Eliseev MS. Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. *Russian Medical Journal*. 2015;23(7):410-414 (In Russ.)].
18. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
19. Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(4):70-75. [Chikina MN, Ilyinykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75
20. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
21. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):10-19 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkhiv201789510-19
22. Evidence review for what signs and symptoms indicate gout as a possible diagnosis? Gout: Diagnosis and management: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2022.
23. Chen J, Liao M, Zhang H, Zhu D. Diagnostic accuracy of dual-energy CT and ultrasound in gouty arthritis: A systematic review. *Z Rheumatol*. 2017;76(8):723-729. doi: 10.1007/s00393-016-0250-8
24. Edwards NL, Schlesinger N, Clark S, Arndt T, Lipsky PE. Management of gout in the United States: A claims-based analysis. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(3):180-187. doi: 10.1002/acr2.11121
25. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология»: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 900н (с изменениями и дополнениями от 21.02.2020). М.;2020. [On approval of the Procedure for providing medical care to the adult population in the "rheumatology" profile: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 12, 2012 No. 900n (with amendments and additions dated February 21, 2020) (In Russ.)]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902390356> (Accessed: DD Month 2023).
26. Черемушкина ЕВ, Елисеев МС, Северинова МВ, Желябина ОВ. Сонография как метод диагностики подагры на пре-клинической стадии (предварительные данные пилотного исследования). *Медицинский алфавит*. 2023;(9):30-34. [Cheremushkina EV, Eliseev MS, Severinova MV, Zhelyabina OV. Sonography as method for diagnosing gout at preclinical stage (preliminary data from pilot study). *Medical Alphabet*. 2023;(9):30-34 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-9-30-34
27. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, Schlesinger N, Buchbinder R. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):006190. doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub3
28. Колхицин: Инструкция по применению. [Colchicine: Instructions for use (In Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/kolchicin-1171> (Accessed: DD Month 2023).
29. Аллопуринол: Инструкция по применению [Allopurinol: Instructions for use (In Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/allopurinol-3952> (Accessed: DD Month 2023).
30. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». *Русский медицинский журнал*. 2022;(6):17-22. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. An open 6-month study of the effectiveness of titration of the dose of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy. *Russian Medical Journal*. 2022;(6):17-22 (In Russ.)].
31. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Ten Klooster PM, Voncken HE, van de Laar MAFJ. Prognostic factors associated with early gout flare recurrence in patients initiating urate-lowering therapy during an acute gout flare. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(8):2233-2239. doi: 10.1007/s10067-019-04566-6
32. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *Русский медицинский журнал*. *Медицинское обозрение*. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Thakokov MM. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):140-147 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147
33. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of acute arthritis at initiation of urate-lowering therapy in gout patients. *Recent Advances in Gout*. 2019:57-70.
34. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2021;15(2):50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory

- drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-56 (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56
35. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$  канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Современная ревматология*. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1 $\beta$  blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: Abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
  36. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):638-641. [Nasonov EL, Eliseev MS. Resolution of the Council of Experts (16th June, 2022): Therapy of gouty arthritis with an IL-1 inhibitor (anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):638-641 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-638-641
  37. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, Graf S, Guggenbuhl P, Lioté F. Difficult-to-treat gout flares: Eligibility for interleukin-1 inhibition in private practice is uncommon according to current EMA approval. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2181-2187. doi: 10.1093/rheumatology/kez203
  38. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395-404. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002
  39. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, Barry MJ, et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570
  40. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
  41. Lorenzo JPP, Sollano MHMZ, Salido EO, Li-Yu J, Tankeh-Torres SA, Wulansari Manuaba IAR, et al. 2021 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology clinical practice guideline for treatment of gout. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(1):7-20. doi: 10.1111/1756-185X.14266
  42. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al.; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895
  43. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al.; FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): A multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0
  44. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
  45. Tsai PH, Kuo CF, Liu JR, Li PR, See LC. Effect of febuxostat on adverse events and mortality in gout in Taiwan: An interrupted time series analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(3):471-479. doi: 10.1111/1756-185X.14558
  46. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120-128. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: Prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-128 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000232
  47. Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2022;45(4):635-640. doi: 10.1038/s41440-021-00840-w
  48. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(8):594-597. doi: 10.3949/ccjm.69.8.594

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

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

# Контрацепция при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке (по рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов, EULAR/ACR)

Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>, С.Б. Керчелаева<sup>3</sup>, Н.М. Кошелева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1



**Решетняк Т.М.** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией тромбовоспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



**Керчелаева С.Б.** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова



**Кошелева Н.М.** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1  
<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Одной из первостепенных задач общества является сохранение и укрепление здоровья нации. Недостаточное понимание важности вопросов контрацепции медицинским сообществом и ее применения социумом может привести к нарушению репродуктивного здоровья населения. Базовые знания об эффективных и безопасных методах контрацепции важны для каждого ревматолога, поскольку репродуктивное здоровье влияет как на общее состояние больных, так и на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Это особенно касается больных, позитивных по антифосфолипидным антителам (аФЛ), пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и системной красной волчанкой (СКВ). Наличие аФЛ/АФС, как и активность СКВ, является наиболее важным фактором, определяющим выбор метода контрацепции и риск применения гормональных контрацептивов при РЗ. Между тем, использование адекватной (высокоэффективной и безопасной) контрацепции у данной категории пациентов позволяет не только планировать рождение ребенка, но и избежать нежелательной беременности в активной фазе болезни, приема эмбриотоксических и тератогенных препаратов, а также проводить оптимальное лечение сопутствующей патологии, о чем должен быть хорошо осведомлен курирующий врач-ревматолог. Рассмотрению основных вопросов контрацепции у наиболее «ранимой» категории больных РЗ, имеющих аФЛ, АФС и СКВ, посвящена данная публикация.

**Ключевые слова:** контрацепция, методы контрацепции, гормональные контрацептивы, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка

**Для цитирования:** Решетняк ТМ, Керчелаева СБ, Кошелева НМ. Контрацепция при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке (по рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов, EULAR/ACR). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):13–23.

**CONTRACEPTION FOR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (ACCORDING TO THE RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY/AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, EULAR/ACR)**

Tatiana M. Reshetnyak<sup>1,2</sup>, Svetlana B. Kertchelaeva<sup>3</sup>, Nadezhda M. Kosheleva<sup>1</sup>

Maintaining and strengthening the health of the population is one of the primary functions of society. Inadequate understanding of the importance of contraception by the medical community and its application by society can lead to the population's reproductive health becoming compromised. Basic knowledge of effective and safe contraceptive methods is important for every rheumatologist, as reproductive health affects both the general condition of patients and the course of the main rheumatic diseases (RH). This is particularly true for patients with antiphospholipid antibody (aPL) positivity, antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE). The presence of aPL/APS,

**Контакты:**

Решетняк Татьяна  
Магомедалиевна,  
t\_reshetnyak@yahoo.com  
**Contacts:**  
Tatiana Reshetnyak,  
t\_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 18.12.2023

Принята 12.01.2024

as well as the activity of SLE, are the main factors determining the choice of contraceptive method and the risk of hormonal contraception in patients with RH. Meanwhile, the use of appropriate (highly effective and safe) contraceptive therapy in this category of patients allows not only to plan the birth of a child, but also to avoid unwanted pregnancy in cases of disease activity, the use of embryotoxic and teratogenic drugs, as well as to carry out optimal treatment of concomitant pathology, which the supervising rheumatologist should be well aware of. This publication is devoted to the consideration of the main issues of contraception in the most “vulnerable” category of patients with RH – with positive aPL, APS and SLE.

**Key words:** contraception, contraceptive methods, hormonal contraceptives, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus

**For citation:** Reshetnyak TM, Kertchelaeva SB, Kosheleva NM. Contraception for antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (according to the recommendations of the European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology, EULAR/ACR). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):13–23 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-13-23

## Введение

Одной из первостепенных задач общества является сохранение и укрепление здоровья нации. Недостаточное понимание важности вопросов контрацепции медицинским сообществом и ее применения социумом может привести к нарушению репродуктивного здоровья населения.

Базовые знания об эффективных и безопасных методах контрацепции важны для каждого ревматолога, поскольку репродуктивное здоровье влияет как на общее состояние больных, так и на течение основного ревматического заболевания (РЗ).

Это особенно касается больных, позитивных по антифосфолипидным антителам (аФЛ), пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и системной красной волчанкой (СКВ). Наличие аФЛ/АФС, как и активность СКВ, является наиболее важным фактором, определяющим выбор метода контрацепции и риск применения гормональных контрацептивов у больных РЗ. Между тем, применение адекватной (высокоэффективной и безопасной) контрацепции у данной категории пациентов позволяет не только планировать рождение ребенка, но и избежать нежелательной беременности в активную фазу болезни, приема эмбриотоксических и тератогенных препаратов, а также проводить оптимальное лечение сопутствующей патологии, о чем должен быть хорошо осведомлен курирующий врач-ревматолог.

Рассмотрению основных вопросов контрацепции у наиболее «ранимой» категории больных РЗ, имеющих аФЛ/АФС и СКВ, посвящена данная публикация.

Контрацепция (от новолатинского «contraceptio» – исключение) – это предупреждение нежелательной беременности путем использования методов и средств, влияющих на яйцеклетку, сперматозоид или гамету и предотвращающих оплодотворение и имплантацию. Контрацепция является составной частью системы планирования семьи, направленной на регуляцию рождаемости, а также на сохранение здоровья женщины и профилактику аборт.

## Основные методы контрацепции

Методы контрацепции принято классифицировать по разным показателям [1, 2, 3, 4].

**По механизму воздействия на репродуктивную систему** выделяют естественные методы планирования семьи (ЕМПС), основанные на знаниях физиологии созревания половых клеток и их оплодотворения, медикаментозные и инвазивные.

**По длительности воздействия** – экстренные, временные, длительные, постоянные методы.

**По способу воздействия на репродуктивную систему** – барьерные, медикаментозные, хирургические, комбинированные методы.

**По гендерным различиям** – мужскую, женскую и сочетанную контрацепцию.

Выбор методов контрацепции должен основываться на их эффективности и безопасности применения.

Для определения степени эффективности (надежности) методов контрацепции введен индекс Перля (количество незапланированных беременностей у 100 женщин, применяющих данный метод в течение года). Считается, что чем ниже этот показатель, тем более надежен метод. Без контрацепции при незащищенном половом акте индекс Перля составляет 80–85 [2, 4].

**Естественные методы** контрацепции (календарный, температурный, прерванный половой акт и др.) являются наименее эффективными и не рекомендуются.

**Барьерные методы контрацепции**, предотвращающие встречу яйцеклетки со сперматозоидом и включающие презерватив для мужчин и фемидом (женский презерватив), диафрагму и маточный колпачок для женщин, также имеют меньшую реальную эффективность, чем внутриматочные спирали (ВМС) или гормональные методы [2, 5]. Преимуществами применения презерватива и фемидома являются легкая доступность и защита от заболеваний, передающихся половым путем. Эффективность методов барьерной контрацепции повышается, если они используются совместно со спермидом (химическим методом контрацепции),

и это сочетание должно быть стандартной рекомендацией для пациентов, которые используют барьерную контрацепцию [3, 6].

**Внутриматочные средства** — распространенная форма контрацепции среди женщин репродуктивного возраста; они представлены ВМС и в основном комбинируют механический эффект с длительным химическим или гормональным действием: медь- и левоноргестрел (ЛНГ)-содержащие ВМС.

ВМС относятся к высокоэффективным средствам контрацепции.

**Гормональная контрацепция** обеспечивает подавление овуляции, изменение вязкости цервикальной и внутриматочной слизи за счет использования женских половых гормонов (эстрогенов и/или прогестерона и их синтетических аналогов) [1, 7].

Известно четыре естественных эстрогена: эстрадиол (образуется в фолликулах яичников); эстриол (гормон плаценты), эстрон (синтезируется в коре надпочечников); эстетрол (синтезируется только в период беременности в печени плода).

Современные контрацептивные препараты содержат эстрадиол, а также синтетические аналоги эстрогена — этинилэстрадиол и эстрадиола валерат.

Прогестерон — естественный стероидный гормон, синтезируется в желтом теле яичников и плаценте (гормон беременности), а также в яичках и в коре надпочечников. Он является предшественником половых гормонов и глюкокортикоидов. Синтетические производные прогестерона называются прогестагенами или прогестинами; они играют ключевую роль в гормональной контрацепции и назначаются самостоятельно или в сочетании с эстрогеном.

В контрацептивных средствах из гестагенов чаще всего используют ЛНГ — прогестаген второго поколения (левовращающаяся форма норгестрела), а также прогестины третьего поколения — норгестимат, дезогестрел и гестоден.

Небольшое количество женских половых гормонов вырабатывается в организме мужчин так же, как незначительное количество андрогенов синтезируется у женщин в яичниках. Эстрогены влияют на фолликулостимулирующий гормон гипофиза, который определяет созревание фолликулов, а гестагены — на лютеинизирующий гормон (последний обеспечивает созревание доминирующего фолликула и его овуляцию, стимулирует секрецию половых гормонов), определяя нормальное функционирование репродуктивной системы [3, 4].

В зависимости от состава и способа использования современные гормональные контрацептивы подразделяются на две группы:

- **комбинированные** (эстроген-гестагенные): оральные контрацептивы (**КОК**) монофазные или многофазные и **парентеральные** (инъекции, влагалищные кольца и пластыри);

- **чисто прогестагенные** (**Пр**) контрацептивы: *оральные* (мини-пили) и *парентеральные* (импланты, инъекции, внутриматочная гормональная система, влагалищные кольца с прогестагеном).

Монофазные КОК содержат постоянную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке, а многофазные КОК — их переменную дозировку, имитирующую колебания гормонов в нормальном менструальном цикле. Современные эстроген-прогестиновые таблетки (КОК) содержат

20–50 мкг синтетического эстрогена (этинилэстрадиола или местранола) и прогестин, один из препаратов 17- $\alpha$ -этинала, аналога 19-нортестостерона. В качестве таких аналогов наиболее часто используются норэтиндрон и ЛНГ. Механизм их действия основан преимущественно на местном изменении вязкости шейной и внутриматочной слизи.

Пр с норэтиндроном реже вызывают нежелательные явления (НЯ), чем пероральные КОК, но их эффективность зависит от приверженности схеме приема: препарат следует принимать в одно и то же время каждый день для обеспечения стабильного уровня в сыворотке крови [4, 5, 8, 9].

Несмотря на появление ряда новых низко- и микродозированных КОК, содержащих высокоселективные прогестагены, позволяющих практически исключить осложнения и резко снизить частоту НЯ, существует ряд недостатков, присущих всем КОК: необходимость ежедневного приема (как и пероральных Пр); колебание уровня гормонов на протяжении суток; эффект первичного прохождения через печень и т. д. [10].

Это и стало предпосылкой к созданию **продолжительных методов гормональной контрацепции**, лишенных перечисленных недостатков оральных гормональных контрацептивов. К ним относятся средства для парентерального введения (*подкожного или внутриматочного*), что позволяет проводить однократное их введение, которое осуществляется медицинским персоналом. Также были разработаны трансдермальные (пластыри) и влагалищные (кольца) системы, которыми можно пользоваться без участия медицинского персонала. Большим преимуществом указанных средств является отсутствие эффекта первичного прохождения через печень, что снижает вероятность системного действия и развития НЯ [7, 11].

Парентеральные Пр-контрацептивы также обеспечивают стабильный уровень прогестерона в сыворотке крови. Делю-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) вводится внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 месяца. В отличие от гестагенов, которые вводятся с использованием других путей, ДМПА подавляет овуляцию.

В настоящее время доступен одностержневой подкожный прогестиновый имплантат, который высвобождает этоноргестрел (прогестаген, производный 19-нортестостерона, который связывается с высоким сродством с рецепторами прогестерона в органах-мишенях) в течение 3 лет и обладает высокой эффективностью [3, 5, 7, 11, 12].

Еще один Пр четвертого поколения, недавно одобренный Федеральным управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA, Food and Drug Administration), содержит дроспиренон, но на сегодняшний день он мало изучен и, как ожидается, будет отличаться по эффективности, НЯ и риску осложнений.

Второе поколение внутриматочных контрацептивов — ВМС — имеют в составе металлы: медь, серебро или золото, которые предупреждают воспалительные процессы, благотворно действуя на местный иммунитет. Гормональные ВМС содержат ЛНГ с высвобождением 14 или 20 мкг препарата за 24 часа [7, 11].

Известно, что эстрогены и прогестины оказывают глубокое воздействие на иммунную систему и могут модулировать восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям [4, 8], определяя повышенный риск обострения СКВ

у пациенток с уже имеющимися признаками активности болезни.

Барьерные методы, ВМС и гормональные контрацептивы относятся к средствам обратимой контрацепции.

**Неотложная (посткоитальная) контрацепция** — экстренная контрацепция, которая проводится после совершения незащищенного полового акта, при неэффективном применении методов постоянной контрацепции (разрыв или сползание презерватива, пропуск двух и более таблеток КОК, ошибка календарного метода и др.), а также в случаях сексуального насилия. Суть экстренной контрацепции заключается в приеме лекарственных препаратов, специально для этого разработанных, в установленный срок (не позднее 72 часов после незащищенного полового акта) либо в установке ВМС не позднее 120 часов после незащищенного полового акта. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, экстренная контрацепция не должна быть регулярным методом контрацепции [1, 2, 13].

На сегодняшний день возможности экстренной контрацепции включают различные виды таблетированных препаратов (пероральный ЛНГ, отпускаемый без рецепта; ректальные пероральные селективные модуляторы прогестероновых рецепторов — мифепристон), а также медьсодержащие ВМС.

Сердечно-сосудистые заболевания и тромбофилия не считаются противопоказаниями к применению средств экстренной контрацепции [2, 13], и последние могут использоваться пациентами с аФЛ/АФС и СКВ.

Таким образом, **современные методы контрацепции включают** [2, 7, 11]:

**1. ВМС:**

- инертные;
- медьсодержащие;
- гормонсодержащие.

**2. Гормональные контрацептивы:**

- А) Оральные:
  - комбинированные (КОК);
  - прогестиновые (мини-пили);
  - посткоитальные.
- Б) Неоральные/парентеральные:
  - импланты;
  - инъекционные;
  - вагинальные;
  - пластыри.

**3. Хирургическую стерилизацию:**

- женщин (трубная окклюзия);
- мужчин (вазэктомия).

**Сравнительная эффективность методов контрацепции**

Эффективность различных обратимых методов контрацепции и некоторые особенности их применения приведены в таблице 1 [2, 5].

Эффективность контрацепции зависит не только от выбранного метода, но и от правильности его использования; при этом некоторые методы требуют от пациентов самодисциплины и отрегулированного распорядка дня.

«Идеальное» применение контрацептива предполагает строгое соблюдение рекомендаций по его использованию, а «типичное» — их реальное использование. Показатели эффективности идеального и типичного применения контрацептива наиболее близки для методов, не связанных непосредственно с половым актом, и практически высокоэффективны для обратимых контрацептивов длительного действия (ОКДД), которые не требуют никаких усилий со стороны пациента [14]. ОКДД включают ВМС и подкожные имплантаты. Частота контрацептивных неудач при их применении составляет 0,27 против

**Таблица 1. Эффективность распространенных обратимых методов контрацепции**

Методы контрацепции	Эффективность метода (индекс Перля)	Детали использования	Комментарии
Медная ВМС	<1	Длительность применения 3–5 лет	Более длительные менструации
ЛНГ-ВМС	<1	Длительность применения до 10 лет	Более скудные менструации с достижением полной аменореи
Имплантат с прогестином	<1	Длительность применения 3–5 лет	Нерегулярные менструации
ДМПА	6	Внутримышечные инъекции каждые 3 месяца Длительность применения 3 года	Повышенный риск развития остеопороза и тромбоза*
КОК	9	Ежедневный прием таблеток	Повышенный риск развития тромбоза*
Трансдермальный пластырь	9	Один пластырь в неделю в течение 3 из 4 недель	Повышенный риск развития тромбоза* и обострения СКВ
Вагинальное кольцо	9	Длительность применения 3 из 4 недель	Повышенный риск развития тромбоза* и нарастание активности СКВ
Прогестиновые мини-пили	9	Таблетка, которую следует принимать ежедневно в одно и то же время	Часто прорывные маточные кровотечения
Диафрагма	12	Использовать со спермицидом при каждом половом акте	–
Мужской презерватив	18	Использовать при каждом половом акте	Защита от ЗППП
Спермицид	28	Использовать при каждом половом акте	Используются только вместе с презервативом или диафрагмой для увеличения эффективности

**Примечание:** ВМС – внутриматочная спираль; ЛНГ – левоноргестрел; ДМПА – депо-медроксипрогестерона ацетат; КОК – комбинированные оральные контрацептивы (эстроген + прогестин); СКВ – системная красная волчанка; ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем; \* – не рекомендуется пациентам, позитивным по антифосфолипидным антителам/пациентам с антифосфолипидным синдромом

4,55 для оральных, пластырных и вагинальных кольцевых контрацептивов [15].

ЛНГ-ВМС обладает высокой эффективностью и рекомендована для использования даже у подростков; она сохраняет действие в течение 3–5 лет и уменьшает дисменорею и менструальные кровотечения с полной аменореей у 50% пациенток к 24 месяцам применения [9, 11].

Медная ВМС после ее установки может использоваться в течение 5 лет, но ассоциируется с более обильной менструацией и дисменореей в первые месяцы применения.

Однако наиболее распространенным методом обратной контрацепции, используемым женщинами в США, все же является КОК в таблетках; частота использования ОКДД в 2016 г. увеличилась, но остается невысокой – 18% [16].

Эффективность барьерных методов, включающих презерватив и диафрагму, ниже, чем у гормональных контрацептивов или ВМС. Так, 18 из 100 женщин, использующих презервативы, беременеют в течение 1 года использования [5].

Как уже было отмечено ранее, естественные методы контрацепции, основанные на учете «опасных» дней менструального цикла женщины, являются наименее эффективными, особенно у пациенток с нерегулярным циклом (индекс Перля – 24).

#### **Контрацепция при позитивности по антифосфолипидным антителам и антифосфолипидном синдроме**

Признание важности репродуктивного здоровья для пациентов с РЗ побудило Американскую коллегию ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) разработать рекомендации по этой проблеме [17]. В дополнение к общим рекомендациям для всех пациентов с РЗ, руководство, основанное на использовании метода оценки достоверности доказательств GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), содержит специальные предписания для больных, имеющих аФЛ, АФС и СКВ. Наиболее значимыми НЯ при использовании контрацепции у данной категории больных являются тромбозы, тромбэмболические осложнения и обострение РЗ.

Классическими серологическими маркерами АФС являются волчаночный антикоагулянт (ВА), IgG и IgM антитела к кардиолипину (аКЛ) с уровнем позитивности более 40 единиц, IgG- и IgM-антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I (анти- $\beta$ 2ГП I) с показателем более 99-го перцентиля [18–20]. Верификация самого АФС основана на современных классификационных критериях данного синдрома [18, 20]. Ведение лиц с низкими уровнями или неклассическими аФЛ не рассматривается из-за недостатка данных. Принятие решений в отношении подобных пациентов требует оценки лабораторных и клинических признаков АФС, а также других сопутствующих протромботических факторов, сопоставления риска и пользы выбранного метода контрацепции и обсуждения его с пациентами.

Эффективные методы контрацепции (гормональные и ВМС), как правило, недостаточно используются пациентками с РЗ [21, 22], а использование контрацепции у пациентов с АФС анализируется редко. Неадекватное применение эстроген-содержащих контрацептивов

у некоторых позитивных по аФЛ пациентов обусловлено наличием противопоказаний для их использования, связанных как с основным заболеванием, так и с сопутствующей патологией [23, 24].

Когортные исследования свидетельствуют о непоследовательном использовании контрацепции у 50% больных СКВ; кроме того, женщины, принимающие тератогенные препараты, не чаще, чем другие больные, применяют эффективные средства контрацепции [21, 22]. Анализ баз данных свидетельствует о снижении использования эффективной контрацепции женщинами с хроническими заболеваниями, включая СКВ [25, 26]. В одном крупном исследовании только 33,5% женщин с хроническими заболеваниями получали рецептурные контрацептивы в течение 3 лет (по сравнению с 41,1% здорового населения;  $p < 0,001$ ). Частота назначения контрацептивов в группе СКВ была очень низкой – 21,7% [25].

Отмечено неадекватное использование контрацептивов. М. Birgu Talabi и соавт. [27] в единой учрежденческой базе данных изучили контрацепцию, назначавшуюся пациентам с РЗ. 32% из 2455 женщин использовали рецептурные контрацептивы, и только 7,9% применяли высокоэффективные методы (ВМС, имплантаты и хирургическую стерилизацию). Число позитивных по аФЛ пациенток было небольшим: 35 (4,2%) пациенток при кодировании в базе данных имели аФЛ или АФС, 23 (65%) из них имели рецепты на эстроген-содержащие контрацептивы. Анализ использования контрацептивов в когорте Международного сотрудничества центров по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Centers) также обнаружил эту проблему: более половины случаев применения контрацептивов (55% из 512 посещений) приходилось на эстроген-содержащие препараты, при этом у пациенток регистрировалось как минимум одно противопоказание для их применения. Наиболее частым противопоказанием была позитивность по аФЛ (52%), за ней следовали гипертония (34%) и мигрень с аурой (22%) [24]. Данные об уровне аФЛ в исследовании отсутствуют.

Наиболее значимым фактором риска тромбоза при РЗ являются аФЛ, и риск повышается у пациентов с профилем высокого риска (при наличии ВА или высокого уровня IgG аКЛ/анти- $\beta$ 2ГП I и тройной позитивности по аФЛ). Дополнительные протромботические факторы риска тромбоза, включая генетические тромбофилии, сопутствующие заболевания (нефротический синдром) или экзогенные факторы (постельный режим, курение), еще больше увеличивают риск тромбоза и его рецидива [28–30].

Применение КОК пациентками с аФЛ/АФС категорически не рекомендуется в связи с ожидаемым увеличением риска артериальных и венозных тромбозов. В многочисленных сообщениях описаны случаи, когда у позитивных по аФЛ пациентов развился тромбоз, который предположительно был спровоцирован приемом КОК [31, 32]. Повышенный риск развития инсульта при использовании КОК у больных с аФЛ был продемонстрирован в исследовании типа «случай-контроль» RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptive; Риск артериальных тромбозов в связи с приемом КОК), в котором оценивалась частота инсульта и инфаркта миокарда у женщин моложе 50 лет. Отношение шансов (ОШ) для инсульта при наличии ВА составило 43,1 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 12,2–152,0) и увеличивалось до 201,1 (95% ДИ: 14,5–523,0) на фоне использования КОК [33].

Не известно, влияют ли эстроген-содержащие контрацептивы на нетромботические аФЛ-ассоциированные проявления. По результатам некоторых исследований, развитие хорееформных гиперкинезов ассоциировалось как с аФЛ, так и с СКВ, и риск их возникновения увеличился на фоне применения КОК [34, 35].

Использование Пр (за исключением ДМПА) является общепризнанным предпочтительным методом контрацепции с более низким риском тромбоза для пациенток с аФЛ/АФС. Преимущество Пр заключается в уменьшении менструальных кровопотерь у пациенток, принимающих антикоагулянты. В нескольких сообщениях описывается опасный для жизни геморрагический разрыв кисты яичника у пациенток с АФС, получавших антикоагулянты, потребовавший хирургического вмешательства. Отмечено, что послеоперационное лечение Пр оказалось эффективным средством защиты от меноррагий [36, 37].

Руководство Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) по использованию контрацептивов у женщин с хроническими заболеваниями рекомендует Пр как безопасную альтернативу КОК для женщин, страдающих СКВ с аФЛ, активным нефритом и сосудистыми заболеваниями [38]. Предпочтение отдается ОКДД, однако лишь в немногих публикациях сообщается об их использовании у пациенток с РЗ. Так, 23 пациенткам с аФЛ/АФС, получавшим антикоагулянты, были установлены ВМС с целью лечения меноррагии: 58,8% женщин отметили уменьшение кровотечения и отсутствие тромбов [39]. В другой работе [40] анализировалась частота тромботических осложнений у 46 женщин с СКВ и ЛНГ-ВМС (18 – с АФС, 28 – без АФС). У 2 женщин с СКВ/АФС за 4 года наблюдения зарегистрированы три тромботических артериальных события. В группе СКВ/АФС 2/3 трети женщин имели предшествующие венозные тромбозы (ВТЭ), 1/3 – предшествующую тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА), 1/3 – предшествующий инсульт или другой артериальный тромбоз. Связь риска тромбоза с использованием ЛНГ-ВМС авторы сочли маловероятной: артериальные события произошли после первого года применения ЛНГ-ВМС (когда уровень гормонов был бы самым высоким); все пациенты имели множественные тромботические события до введения ВМС. Для изучения связи между тромбозами и наличием ЛНГ-ВМС не было контрольной группы пациенток с СКВ/АФС без ЛНГ-ВМС.

При использовании любого контрацептива важно сопоставить риск тромбоза на фоне его приема и тромбоза, связанного с беременностью. Частота развития ВТЭ при нормальной беременности и в послеродовом периоде значительно выше, чем при использовании любого гормонального контрацептива, включая КОК. Исходная частота ВТЭ у здоровых молодых женщин составляет 1/10000, и она нарастает при использовании современных оральных контрацептивов до 5/10000. Риск ВТЭ при беременности для здоровых молодых женщин составляет 73/10000; для женщин с одним полиморфизмом в генах свертывания крови (генетической тромбофилией) он увеличивается до 197/10000, а для тех, кто имеет комбинированные протромботические дефекты (генетические и другие факторы риска тромбоза) – до 776/10000 [41].

Общие рекомендации по контрацепции у женщин с аФЛ/АФС, адаптированные из руководства ACR по репродуктивному здоровью [17], приведены в таблице 2.

**Таблица 2.** Рекомендации по контрацепции для женщин с антифосфолипидными антителами и антифосфолипидным синдромом

Избегать назначения комбинированных гормональных (эстроген-прогестиновых) контрацептивов в любой форме (таблетки, трансдермальный пластырь или вагинальное кольцо).

Рекомендуется использовать ОКДД в качестве первого варианта (ВМС или имплантат). Приемлемо для подростков (доступна уменьшенная версия ЛНГ-ВМС). Приемлемо для применения у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Если пациентка не хочет или не может использовать ОКДД, рассмотреть возможность использования норэтистерона, который является прогестиновым препаратом.

Необходимо предупредить пациентку относительно необходимости принимать таблетки ежедневно в одно и то же время.

Избегать назначения ДМПА из-за повышенного риска протромботических осложнений

Если пациентка не хочет или не может применять рецептурные контрацептивы, необходимо использование барьерных методов при каждом половом акте; рекомендуется сочетать барьерную контрацепцию со спермицидом, например: презерватив и спермицид

**Примечание:** ОКДД – обратимая контрацепция длительного действия; ВМС – внутриматочная спираль; ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль; имплантат – подкожный имплантат этоноргестрела; ДМПА – депо-медоксипрогестерон

Эти рекомендации не отвечают на все вопросы для пациенток с аФЛ/АФС. Часто задаваемый вопрос касается степени тромботического риска, связанного с применением КОК у пациентов с АФС, постоянно принимающих антикоагулянты [42]. Использование КОК в этой популяции не рекомендуется из-за отсутствия данных для таких больных [17]. Имеющиеся немногочисленные исследования у пациентов без АФС свидетельствуют о низком риске. В одном из исследований, включившем женщин с текущей ВТЭ, использовавших гормональную контрацепцию и получавших краткосрочное лечение антикоагулянтами (прямые оральные антикоагулянты или антагонисты витамина К), не выявлено повышенного риска рецидива ВТЭ при продолжении контрацепции. Не выявлено различий риска ВТЭ у женщин, использующих Пр, пероральные КОК или не применяющих контрацепцию [43]. Было отмечено, что эстроген-содержащие контрацептивы или терапия только Пр не ассоциируются с повышенным риском повторных ВТЭ у женщин, принимающих антикоагулянты. Аномальные маточные кровотечения на фоне применения ривароксабана возникали чаще, чем при использовании эноксапарина или антагонистов витамина К [43]. Аналогичным образом *post-hoc* (от латинского *post-hoc* – «после этого») анализ исследования RE-COVER (дабигатран против варфарина при остром венозном тромбозомболизме) показал отсутствие связи между использованием гормональной контрацепции и рецидивом ВТЭ во время активной антикоагулянтной терапии у 270 пациентов (ОШ=0,59; 95% ДИ: 0,20–1,1), но подробной информации о типе контрацепции не было [42].

Нет рекомендаций относительно тромботического риска при использовании КОК у пациентов с низким уровнем аФЛ или неклассическими аФЛ из-за отсутствия исследований. Решения принимаются в каждом конкретном случае с учетом серологических и клинических данных, а также дополнительных значимых факторов тромботического риска.

### Применение контрацептивной терапии у больных с аФЛ/АФС и сопутствующей патологией

#### Медикаментозная заместительная гормональная терапия

Медикаментозная гормональная терапия (МГТ) предназначена для лечения тяжелых вазомоторных симптомов, возникающих на фоне менопаузы; она может значительно улучшить качество жизни пациенток [44].

Профессиональные организации предлагают ограничить применение МГТ и использовать ее в минимальных дозах в течение времени, необходимого сразу после наступления менопаузы [45, 46]. Исследования показывают, что длительная терапия сопряжена со значительным риском, включая инсульт и рак молочной железы [47]. К МГТ следует прибегать только в случаях тяжелой формы вазомоторной или генитальной патологии [47], не поддающейся эффективному лечению другими методами [45, 48].

При использовании МГТ у больных с аФЛ/АФС риск ВТЭ повышается. В исследовании Women's Health Initiative (Инициатива по охране здоровья женщин) частота ВТЭ увеличилась в 2 раза в группе КОК по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) – 2,06; 95% ДИ: 1,6–2,7) [49]; это было подтверждено последующим метаанализом [50]. Факторы, влияющие на риск ВТЭ, включают тип пероральных эстрогенов, тип прогестина и способ приема. Конъюгированные, но не эстерифицированные (растительного происхождения) эстрогены, как было показано, повышают риск ВТЭ [51]. ОР ВТЭ у женщин, принимающих пероральные эстроген-прогестинные препараты, выше, чем у тех, кто получает эстрогены (соответственно 2,1 и 1,4) [52].

Несколько работ подтверждают высокий риск ВТЭ у женщин с протромботическими мутациями (клинически значимыми мутациями в генах свертывания крови), получающих пероральную МГТ [53, 54]. Ни в одном исследовании не проводилась специальная оценка риска тромбоза у позитивных по аФЛ женщин. Сочетание мутации фактора V (Leiden) или протромбина G20210A с пероральной МГТ повышает риск ВТЭ в 25 раз по сравнению с отсутствием мутаций (95% ДИ: 6,9–95,0) [54].

Трансдермальные эстрогены оказывают незначительное влияние на гемостаз и не увеличивают риск ВТЭ [55, 56, 57]. В одном из последних метаанализов не было отмечено повышения риска ВТЭ у женщин, применяющих трансдермальные эстрогены (ОШ=1,2; 95% ДИ: 0,1–1,7), даже у тех, кто имел протромботические мутации или высокий индекс массы тела [58]. Риск ВТЭ у женщин с протромботическими мутациями при использовании трансдермальных эстрогенов в другом исследовании был аналогичен риску у женщин с мутацией, не использующих эстрогены (ОШ=4,4; 95% ДИ: 2,0–9,9 и ОШ=4,1; 95% ДИ: 2,3–7,4 соответственно) [53]. Однако на сегодняшний день нет данных о риске тромбоза при использовании трансдермальных эстрогенов у женщин с аФЛ.

Поскольку не известно, защищает ли постоянный прием антикоагулянтов от тромботического риска при использовании эстрогенов, МГТ в этой группе пациенток обычно не рекомендуется. При тяжелых инвалидирующих проявлениях, не поддающихся другой терапии, тран-

сдермальная МГТ в минимальной дозе, вероятно, будет представлять наименьший риск, но степень риска ВТЭ остается неизвестной [57]. Решения о назначении МГТ у пациентов с низким уровнем аФЛ, неклассическими аФЛ или с ранее положительными и отрицательными уровнями аФЛ принимается с учетом других факторов риска ВТЭ.

Возможно применение альтернативных методов лечения. Они менее эффективны, чем системные эстрогены, но все же приносят определенную пользу женщинам с аФЛ/АФС с тяжелым менопаузальным синдромом. К нефармакологическим методам лечения с подтвержденными данными эффективности относятся когнитивно-поведенческая терапия и клинический гипноз [58]. Фитоэстрогеновые добавки могут быть эффективными, но не известно их влияние на риск тромбоза у женщин с климактерическим синдромом при аФЛ/АФС, поэтому их применение не рекомендуется. К негормональным препаратам относится одобренный FDA пароксетин (антидепрессант с сильным противотревожным действием, селективный ингибитор обратного захвата серотонина) в дозе 7,5 мг. К другим эффективным антидепрессантам относятся венлафаксин и дезвенлафаксин (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и слабые ингибиторы обратного захвата допамина, а также циталопрам и эсциталопрам (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Считается, что флуоксетин и сертралин менее эффективны. Габапентин и прегабалин могут быть полезны. Клонидин более эффективен, чем плацебо, но менее эффективен, чем габапентин [59, 60]. Все вышеперечисленные препараты назначаются психиатром.

При сухости влагалища и других мочеполовых симптомах определенную пользу приносят лубриканты (от латинского *lubrico* – делать гладким, скользким) и увлажняющие средства. Трансвагинальный прием эстрогенов обеспечивает более значительное облегчение симптомов при минимальной системной абсорбции [61]. Анализ данных исследования Women's Health Initiative не выявил увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний или риска развития рака при такой терапии [62]. Интравагинальный дегидроэпиандростерон также одобрен FDA и является альтернативным вариантом.

Методы лечения, которые могут быть использованы в качестве альтернативы пероральным эстрогенам при соответствующих заболеваниях у пациенток с аФЛ/АФС, представлены в таблице 3 [17].

#### Применение экзогенной гормональной терапии при гинекологических заболеваниях у пациенток с антифосфолипидным синдромом

Гормональная терапия используется по многочисленным медицинским показаниям. Трудности возникают при ведении пациенток с АФС и дисгормональными кровотечениями, когда антикоагулянты приходится отменять. Часто рецидивы тромбозов, особенно инсульты, отмечаются именно в период кратковременной отмены или снижения дозы варфарина [69,70]. Пациентки, которые имеют противопоказания для использования эстрогенов, например, с аФЛ или акушерским АФС (ак-АФС), могут использовать ЛНГ-ВМС. ЛНГ-ВМС имеют преимущества при некоторых гинекологических заболеваниях, включая лечение

**Таблица 3.** Методы лечения, которые могут быть использованы в качестве альтернативы пероральным эстрогенам при соответствующих заболеваниях у пациентов, позитивным по антифосфолипидам/пациентов с антифосфолипидным синдромом [18]

Состояния	Нефармакологические методы	Негормональные методы	Гормональные методы	Комментарии
Менопаузальные вазомоторные симптомы	Когнитивная поведенческая терапия	СИОЗ* Пароксетин Циталопрам Эсциталопрам СИОЗНС* Венлафаксин Десвенлафаксин Габапентиноиды: Габапентин Прегабалин Клофелин		Пароксетин в дозе 7,5 мг одобрен FDA [58–60]
Симптомы менопаузы со стороны мочеполовой системы		Лубриканты Увлажняющие кремы	Интравагинальный эстроген Интравагинальный ДГЭА	Системная абсорбция интравагинального эстрогена минимальна или вообще отсутствует [61, 62]
Симптом поликистозных яичников		Спинолактон	Пр или ВМС	[63]
Эндометриоз			Пр, ЛНГ-ВМС, агн-РГ	[64]
Дисфункциональное маточное кровотечение/ гиперплазия эндометрия			ЛНГ-ВМС	[65]
Вспомогательные репродуктивные технологии/ стимуляция яичников		НМГ в профилактической дозе при позитивности по аФЛ или акушерском АФС; в лечебной дозе – при наличии тромбозов	Репродуктолог может модифицировать цикл, чтобы минимизировать пик эстрогена, агн-РГ	[17, 66, 67]
Гормональная терапия рака молочной железы			Ингибитор ароматазы	Низкий риск тромбоза на тамоксифене [68]

**Примечание:** СИОЗ – селективный ингибитор обратного захвата серотонина; СИОЗНС – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина; FDA – Федеральное агентство по лекарственным и пищевым продуктам США (Food and Drug Administration); ДГЭА – дегидроэпиандростерон; Пр – только прогестиновые контрацептивы; ВМС – внутриматочная спираль; ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль; НМГ – низкомолекулярный гепарин; аФЛ – антифосфолипиды; АФС – антифосфолипидный синдром; агн-РГ – агонист гонадотропин-рилизинг-гормона; \* – по назначению психиатра

обильных менструальных кровотечений, дисменореи, эндометриоза, гиперплазии эндометрия. Варианты применения их у пациенток с аФЛ/ак-АФС по другим медицинским показаниям, рассмотрены ниже и приведены в таблице 3.

### Эндометриоз

Препаратами первой линии для уменьшения симптомов эндометриоза являются пероральные КОК и Пр. Диеногест и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) также могут использоваться. Диеногест является производным нортестостерона, характеризуется антиандрогенной активностью, составляющей примерно одну треть от активности ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке пациентки, обладая лишь 10% относительного сродства прогестерона. У женщин с аФЛ следует выбирать прогестиновые методы – Пр или ЛНГ-ВМС. При рефрактерных симптомах тромботический риск диеногеста, прогестина четвертого поколения, не ясен. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона могут иметь более низкий риск тромбоза, но способны повышать риск развития вазомоторных симптомов и потери костной массы вследствие подавления овуляции [64].

### Дисфункциональные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия

Прогестиновая терапия часто назначается при аномальных маточных кровотечениях или при гиперплазии эндометрия. Повышение риска ВТЭ признано потенциально серьезным НЯ пероральных терапевтических прогестинов, включая пероральный ДМПА, мегестрол или другие прогестины, если они используются в больших дозах, чем в Пр [69, 70, 71]. Скорректированное ОШ для ВТЭ при использовании прогестиновой терапии, назначаемой при дисфункциональных маточных кровотечениях, в общей популяции составляет для ВТЭ 5,92 (95% ДИ: 1,16–30,1) [72]. Считается, что для пациенток с протромботическими состояниями ЛНГ-ВМС дают аналогичный эффект без повышения риска ВТЭ [65].

### Вспомогательные репродуктивные технологии

Гормональные манипуляции являются краеугольным камнем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Больные РЗ, включая женщин с аФЛ/АФС, могут прибегать к стимуляции яичников для достижения беременности или для сохранения фертильности с помощью криоконсервации ооцитов. Уровень эндогенных эстрогенов увеличивается

при использовании стимулирующих гормонов. Частота тромбоза глубоких вен и ТЭЛА возрастает в связи со стимуляцией яичников в рамках протоколов ВРТ [66], обычно в связи с синдромом гиперстимуляции яичников. Недавние модификации протоколов стимуляции и триггерной терапии, в частности, с использованием для запуска овуляции не экзогенного хорионического гонадотропина человека, а аГн-РГ, значительно снизили риск ВТЭ и синдрома гиперстимуляции яичников [68]. Репродуктолог подбирает протоколы стимуляции для пациенток с повышенным тромботическим риском. Пациентки с ак-АФС и позитивные по аФЛ должны получать профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ), например, эноксапарина в дозе 40 мг/сут. в течение стимуляции яичников, а пациенток с тромботическим АФС следует перевести с варфарина на терапевтические дозы НМГ (1 мг/кг в сутки) [17].

### Гормональная терапия рака молочной железы

Пациентки с гормонально-рецептор-положительным раком молочной железы обычно получают адьювантную гормональную терапию в течение 5 лет. По сравнению с тамоксифеном применение ингибиторов ароматазы ассоциировалось с 41%-м снижением риска ВТЭ (скорректированный ОР=0,59; 95% ДИ: 0,43–0,91) в когорте из 12904 постменопаузальных пациенток с раком молочной железы и с положительным гормональным рецептором, по данным Х. Хи и соавт. [68]. Несмотря на отсутствие исследований или официальных рекомендаций, посвященных этому вопросу, при курации пациенток с аФЛ/АФС представляется разумным рекомендовать ингибиторы ароматазы вместо тамоксифена в качестве адьювантной терапии.

### Выводы

Для пациенток с аФЛ/АФС и СКВ существуют безопасные и эффективные альтернативные методы контра-

цепции и применения гормональной терапии, когда лечение эстрогенами должно и может быть отложено.

Вместе с тем остается много нерешенных вопросов курации пациентов с аФЛ/АФС и СКВ. Это касается определения риска применения эстрогенов у пациенток с АФС, получающих антикоагулянты. Гипокоагуляция у пациенток с АФС обычно связана с длительным приемом варфарина, но даже при высоком уровне МНО у многих больных наблюдаются субтерапевтические периоды, когда безопасность эстрогенов не может быть гарантирована. Требуется дальнейшее изучение применения МГТ, а также использование трансдермальных эстрогенов, которые не повышают риск ВТЭ у женщин с генетической тромбофилией, но нет данных об их безопасности и риске для пациенток с аФЛ/АФС. Частота ВТЭ на фоне применения эстрогенов у пациенток, позитивных по аФЛ в прошлом, и отрицательными результатами на момент обращения не известна.

Имеющиеся обзоры и рекомендации по исследуемой проблеме, безусловно, полезны, однако окончательное решение относительно любой контрацептивной и гормональной терапии у больных с аФЛ/АФС и СКВ зависит от конкретного пациента, клинической ситуации и других факторов. Совместные усилия пациента, ревматолога, гинеколога, репродуктолога, иногда и психиатра и других специалистов позволят определить наиболее действенную и приемлемую терапию.

*Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003 (№ 122040400024-7).*

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Обоскалова ТА (ред). Методы контрацепции и критерии их применения. Учебное пособие. Екатеринбург;2019. [Oboskalova TA (ed.). Methods of contraception and criteria for their use. Textbook. Ekaterinburg;2019 (In Russ.)].
2. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015». М.:2023. [National medical criteria for the acceptability of contraceptive methods. Adapted document "Medical eligibility criteria for the use of WHO contraceptive methods, 5th edition, 2015". Moscow;2023 (In Russ.)].
3. Сухих ГТ, Прилепская ВН, Аганезова НВ, Андреева ЕН, Баранов ИИ, Долгушина НВ, и др. Контрацепция у женщин репродуктивного возраста. Учебное пособие. М.:Бином;2019. [Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Aganezova NV, Andreeva EN, Baranov II, Dolgushina NV, et al. Contraception in women of reproductive age. Textbook. Moscow:Binom;2019 (In Russ.)].
4. Сумятина ЛВ. Современные гормональные контрацептивы: новые возможности выбора. *Проблемы репродукции*. 2014;(6):46-48. [Sumiatina LV. Modern hormonal contraceptives: new options. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(6):46-48 (In Russ.)].
5. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.021
6. Kestelman P, Trussell J. Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides. *Fam Plan Perspect*. 1991;23(5):226-227,232.
7. Назарова НМ, Прилепская ВН. Эстроген-гестагенные рилизинг-системы: новый взгляд на контрацепцию (обзор литературы). *Фарматека*. 2009;(14):10-16. [Nazarova NM, Prilepskaya VN. Estrogen-progestogen releasing systems: A new look at contraception (literature review). *Pharmateka*. 2009;(14):10-16 (In Russ.)].
8. Williams WV. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *Linacre Q*. 2017;84(3):275-295. doi: 10.1080/00243639.2017.1360065
9. Iwata M, Oikawa Y, Shimizu Y, Sakashita N, Shoji A, Igarashi A, et al. Efficacy of low-dose estrogen-progestins and progestins in Japanese women with dysmenorrhea: A systematic review and network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(11):4892-4909. doi: 10.1007/s12325-022-02298-9
10. Прилепская ВН. Новаринг – контрацепция, анатомия, сексология. *Гинекология*. 2004;6(6):306-308. [Prilepskaya VN. Novaring – contraception, anatomy, sexology. *Gynecology*. 2004;6(6):306-308 (In Russ.)].
11. Прилепская ВН, Назарова НМ. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы. *Гинекология*. 2005;7(1):41-44. [Prilepskaya VN, Nazarova NM. New technologies in contraception: Hormonal releasing systems. *Gynecology*. 2005;7(1):41-44 (In Russ.)].
12. Khialani D, Rosendaal F, Vlieg AVH. Hormonal contraceptives and the risk of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(8):865-871. doi: 10.1055/s-0040-1715793

13. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/Ex-Summ-MEC-5/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en/)
14. Amy JJ, Tripathi V. Contraception for women: An evidence-based overview. *BMJ*. 2009;339:b2895. doi: 10.1136/bmj.b2895
15. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1998-2007. doi: 10.1056/NEJMoal110855
16. Kavanaugh ML, Pliskin E. Use of contraception among reproductive-aged women in the United States, 2014 and 2016. *F S Rep*. 2020;1(2):83-93. doi: 10.1016/j.xfre.2020.06.006
17. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):461-488. doi: 10.1002/acr.24130
18. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
19. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
20. 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
21. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):863-866. doi: 10.1002/art.23712
22. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: A gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):358-365. doi: 10.1002/acr.20402
23. Brunson MR, Klein DA, Olsen CH, Weir LF, Roberts TA. Postpartum contraception: Initiation and effectiveness in a large universal healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):55.e1-55.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.036
24. Mendel A, Bernatsky S, Pineau CA, St-Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with systemic lupus erythematosus with and without medical contraindications to oestrogen. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1259-1267. doi: 10.1093/rheumatology/kez014
25. DeNoble AE, Hall KS, Xu X, Zochowski MK, Piehl K, Dalton VK. Receipt of prescription contraception by commercially insured women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1213-1220. doi: 10.1097/AOG.0000000000000279
26. Champaloux SW, Tepper NK, Curtis KM, Zapata LB, Whitman MK, Marchbanks PA, et al. Contraceptive use among women with medical conditions in a nationwide privately insured population. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6):1151-1159. doi: 10.1097/AOG.0000000000001134
27. Birru Talabi M, Clowse MEB, Blalock SJ, Moreland L, Siripong N, Borrero S. Contraception use among reproductive-age women with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1132-1140. doi: 10.1002/acr.23724
28. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1195-1199. doi: 10.3899/jrheum.081194
29. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2382-2391. doi: 10.1002/art.22663
30. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2004;104(1):143-148. doi: 10.1182/blood-2003-11-4085
31. Girolami A, Zanon E, Zanardi S, Saracino MA, Simioni P. Thromboembolic disease developing during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(4):497-501. doi: 10.1097/00001721-199606000-00011
32. Bacci S, Urquiola G, del Médico P, Sanabria JA, Bacci JC, Guzmán M, et al. Síndrome de Budd-Chiari, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, asociado con "anticoagulante lúpico" y uso reciente de anticonceptivos orales [Budd-Chiari syndrome, pulmonary thromboembolism, and deep venous thrombosis associated with "lupus anticoagulant" and recent use of oral contraceptives]. *G E N*. 1990;44(3):237-242 (In Spanish).
33. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: A case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):998-1005. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70239-X
34. Sammaritano LR. Which hormones and contraception for women with APS? Exogenous hormone use in women with APS. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):44. doi: 10.1007/s11926-021-01006-w
35. Iskander MK, Khan M. Chorea as the initial presentation of oral contraceptive related systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989;16(6):850-851.
36. Yamakami LY, de Araujo DB, Silva CA, Baracat EC, de Carvalho JF. Severe hemorrhagic corpus luteum complicating anticoagulation in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2011;20(5):523-526. doi: 10.1177/0961203310383300
37. Créteil E, Cacioub P, Huong DL, Gompel A, Amoura Z, Piette JC. Massive ovarian haemorrhage complicating oral anticoagulation in the antiphospholipid syndrome: A report of three cases. *Lupus*. 1999;8(6):482-485. doi: 10.1177/096120339900800614
38. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1453-1472. doi: 10.1097/00006250-200606000-00055
39. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: Efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006;15(12):877-880. doi: 10.1177/0961203306071706
40. Rebelo RC, Pignaton E, Valeria Bahamondes M, Costallat LTL, Appenzeller S, Bahamondes L, et al. Disease activity and thromboembolic events in women with systemic lupus erythematosus with and without anti-phospholipid syndrome: Users of the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(6):1597-1605. doi: 10.1007/s00404-019-05131-x
41. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: A rational approach to contraception. *Blood*. 2011;118(8):2055-2061; quiz 2375. doi: 10.1182/blood-2011-03-345678
42. Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;181(Suppl 1):1-5. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30357-3
43. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-1425. doi: 10.1182/blood-2015-08-665927
44. Паневин ТС, Попкова ТВ, Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Ледина АВ. Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: Pro et contra. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):70-76. [Panevin TS, Popkova TV, Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Ledina AV. Menopausal hormone therapy for systemic lupus erythematosus: Pro et contra.

- Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):70-76 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-70-76
45. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921
  46. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2005;142(10):855-860.
  47. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-427. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2
  48. Менопауза и климактерическое состояние у женщин: Клинические рекомендации МЗ РФ. М.;2021. [Menopause and climacteric condition in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow;2021 (In Russ.).]
  49. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580. doi: 10.1001/jama.292.13.1573
  50. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004143. doi: 10.1002/14651858
  51. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1581-1587. doi: 10.1001/jama.292.13.1581
  52. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al.; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277-2286. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x
  53. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-3500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556
  54. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2002;116(4):851-854. doi: 10.1046/j.0007-1048.2002.03356.x
  55. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-845. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280
  56. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014
  57. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-1231. doi: 10.1136/bmj.39555.441944.BE
  58. Pinkerton JV, James AH. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):260-268. doi: 10.1097/GRF.0000000000000358
  59. Krause MS, Nakajima ST. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):163-179. doi: 10.1016/j.ogc.2014.09.008
  60. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-2071. doi: 10.1001/jama.295.17.2057
  61. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902;quiz 903-904. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2
  62. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603-610. doi: 10.1097/GME.0000000000001284
  63. de Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;8:13-23. doi: 10.2147/OAJC.S85543
  64. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Drudi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015
  65. Yuk JS, Song JY, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems versus oral cyclic medroxyprogesterone acetate in endometrial hyperplasia therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1322-1329. doi: 10.1245/s10434-016-5699-9
  66. Grandone E, Di Micco PP, Villani M, Colaizzo D, Fernández-Capitán C, Del Toro J, et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: Data from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962-1968. doi: 10.1055/s-0038-1673402
  67. Machin N, Ragni MV. Hormones and thrombosis: Risk across the reproductive years and beyond. *Transl Res*. 2020;225:9-19. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.011
  68. Xu X, Chlebowski RT, Shi J, Barac A, Haque R. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):785-794. doi: 10.1007/s10549-018-05086-8
  69. Getahun D, Nash R, Flanders WD, Baird TC, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):205-213. doi: 10.7326/M17-2785
  70. Goldstein Z, Khan M, Reisman T, Safer JD. Managing the risk of venous thromboembolism in transgender adults undergoing hormone therapy. *J Blood Med*. 2019;10:209-216. doi: 10.2147/JBM.S166780
  71. Duan B, Zhang Y, Wang X, Zhang Y, Hou Y, Bai J, et al. Effect of megestrol acetate combined with oral nutrition supplement in malnourished lung cancer patients: A single-center prospective cohort study. *Front Nutr*. 2021;8:654194. doi: 10.3389/fnut.2021.654194
  72. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet*. 1999;354(9190):1610. doi: 10.1016/s0140-6736(99)03132-3
  73. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации МЗ РФ. М.;2021. [Abnormal uterine bleeding. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow;2021 (In Russ.).]

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>  
 Керчелая С.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4411-4478>  
 Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

# Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями

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

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

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

## Контакты:

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

Поступила 15.12.2023

Принята 12.01.2024

**Цель исследования** — изучить факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (РЗ).

**Материалы и методы.** В исследование были отобраны содержащие информацию о проведенной терапии по поводу COVID-19 истории болезни 464 пациентов с РЗ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 27 сентября 2021 г. по 26 апреля 2023 г.

**Результаты.** Возраст старше 60 лет, гипертоническая болезнь, ожирение, заболевания легких, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения или туберкулез легких в анамнезе повышают риск госпитализации больных РЗ с COVID-19 в 3–5 раз. Кроме того, при увеличении числа сопутствующих заболеваний отмечено нарастание риска госпитализации в 2–6 раз. Прием глюкокортикоидов, в том числе в дозе  $\geq 10$  мг/сут. в пересчете на преднизолон, микофенолата мофетила и ритуксимаба приводит к нарастанию риска госпитализации в 1,5–4,5 раза, в то время как пациентам, получавшим гидроксихлорохин или ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , чаще требовалось амбулаторное лечение.

**Выводы.** Установлено, что пожилой возраст, наличие коморбидной патологии и прием глюкокортикоидов, в том числе в дозе  $\geq 10$  мг/сут. в пересчете на преднизолон, микофенолата мофетила и ритуксимаба являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, COVID-19, эпидемиология, факторы риска, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, АНЦА-ассоциированные васкулиты

**Для цитирования:** Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):24–31.

## RISK FACTORS FOR SEVERE COVID-19 IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES.

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

**The aim** — to study risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases (RD).

**Patients and methods.** The study included medical histories of 464 patients with RD who were admitted at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from September 27, 2021 to April 26, 2023

**Results.** Age over 60 years, hypertension, obesity, lung disease, chronic kidney disease, coronary heart disease, diabetes mellitus, acute cerebrovascular accident or a history of pulmonary tuberculosis increase the risk of hospitalization in patients with RD with COVID-19 by 3–5 times. In addition, with an increase in the number of concomitant diseases, an increase in the risk of hospitalization was noted by 2–6 times. Taking glucocorticoids, including at a dose of  $\geq 10$  mg per day for prednisolone, mycophenolate mofetil and rituximab, leads to an increase risk of hospitalization by 1.5–4.5 times, while patients taking hydroxychloroquine or tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors was more often required outpatient treatment.

**Conclusions.** It has been established that older age, the presence of comorbid pathology and the use of glucocorticoids, including at a dose of  $\geq 10$  mg per day for prednisolone, mycophenolate mofetil and rituximab, are risk factors for severe COVID-19.

**Key words:** rheumatic diseases, COVID-19, epidemiology, risk factors, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, ankylosing spondylitis, ANCA-associated vasculitis

**For citation:** Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):24–31 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-24-31

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых методов лечения и диагностики, инфекционные заболевания по-прежнему остаются одной из главных медико-социальных проблем. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения за 2019 г., инфекции нижних дыхательных путей являются одной из ведущих причин летальных исходов (до 2,6 млн) во всем мире [1]. Указанные данные были получены до начала пандемии COVID-19, которая за три года унесла жизни не менее 20 млн человек [2].

COVID-19 характеризуется многообразием клинических вариантов и может про-

текать в легкой или бессимптомной форме, а в некоторых случаях — в тяжелой, с развитием пневмонии, полиорганной недостаточности и летального исхода.

Согласно данным метаанализа, в который вошли более 948 тысяч больных из публикаций, появившихся в период с 1 декабря 2019 г. по 31 декабря 2021 г., летальность в стационаре или в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составила 25,9% и 37,3% соответственно [3]. В работе отечественных исследователей, проанализировавших данные пациентов, наблюдавшихся с 16 марта по 3 мая 2020 г., было показано, что летальность прогрессивно

повышается у больных, нуждающихся в неинвазивной (36,8%) или инвазивной (76,5%) вентиляции легких [4].

Уже в начале пандемии начался поиск факторов риска тяжелого течения COVID-19 для выявления наиболее уязвимых групп больных, что впоследствии было суммировано в крупном метаанализе, включавшем более 77 тысяч пациентов [5]. Установлено, что самый высокий риск госпитализации в ОИТ, прогрессирующего течения и летального исхода характерен для больных с аутоиммунными заболеваниями и патологией нервной системы. В другой работе, включавшей более 281 тысячи больных из 11 различных регионов или стран, было продемонстрировано, что сахарный диабет (СД), онкологические заболевания (ОнкЗ) и иммуносупрессивные состояния также ассоциировались с тяжелым течением коронавирусной инфекции [6].

Ревматические заболевания (РЗ) являются крайне гетерогенной группой нозологий, для которых характерны индивидуальные особенности (превалирующий пол, возраст, наличие коморбидной патологии), а также применение различных схем терапии, что диктует необходимость изучения указанных характеристик для выявления предикторов тяжелого течения COVID-19. Следует подчеркнуть, что такие исследования, выполненные на российской популяции больных РЗ, по-прежнему малочисленны [7–9]. В связи с вышеизложенным изучение вклада сопутствующих заболеваний (СЗ) и проводимой иммуносупрессивной терапии, в особенности течения COVID-19, остается значимой проблемой современной ревматологии.

**Цель** исследования – изучить факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями.

### Материалы и методы

В исследование были отобраны содержащие информацию о проведенной терапии по поводу COVID-19 истории болезни 464 пациентов с РЗ, в т. ч. 372 женщины (ж) и 92 мужчин (м), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 27 сентября 2021 г. по 26 апреля 2023 г. Возраст пациентов составил в среднем  $48,58 \pm 13,94$  года, длительность заболевания –  $10,47 \pm 8,72$  года. У 190 из них был ревматоидный артрит (РА; ж – 166, м – 24; возраст –  $52,18 \pm 13,99$  года), у 84 – системная красная волчанка (СКВ; ж – 73, м – 11; возраст –  $39,73 \pm 12,05$  года), у 73 – системная склеродермия (ССД; ж – 64, м – 9; возраст –  $51,71 \pm 10,88$  года), у 64 – анкилозирующий спондилит (АС; ж – 33, м – 31;

возраст –  $41,51 \pm 10,78$  года) и у 53 – ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты (АНЦА-СВ; ж – 36, м – 17; возраст –  $53,94 \pm 14,26$  года).

Проанализированные истории болезни пациентов содержали сведения о коронавирусной инфекции, подтвержденной наличием одного или более из перечисленных показателей: РНК SARS-CoV-2, выявленной с помощью полимеразной цепной реакции; IgM- или IgG-антител к возбудителю COVID-19; соответствующей клинической симптоматики и/или данных компьютерной томографии органов грудной клетки. Изучалось влияние пола, возраста старше 60 лет, коморбидной патологии и проводимой иммуносупрессивной терапии на риск госпитализации по поводу COVID-19.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение; для качественных – частоту. Для оценки различия частот между двумя независимыми группами применяли критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Факторы риска госпитализации оценивали с помощью таблиц сопряженности (вычислялось отношение шансов (ОШ)). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 15 от 22.06.2023).

### Результаты

Среди пациентов с РЗ, у которых была диагностирована новая коронавирусная инфекция, частота госпитализации составила 29,7% (табл. 1). Стационарное лечение чаще требовалось больным ССД и АНЦА-СВ, амбулаторное – пациентам с АС; для РА и СКВ статистически значимых отличий не выявлено.

В группе больных, которым требовалось стационарное лечение в связи с инфекцией SARS-CoV-2, преобладали лица старше 60 лет, у них чаще регистрировались гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение (ОЖ), заболевания легких (ЗЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или туберкулез легких (ТЛ) в анамнезе. Кроме того, пациенты без каких-либо анализируемых СЗ ( $n=205$ ) чаще получали амбулаторное лечение, в то время как для стационарных больных было характерно наличие двух и более СЗ.

**Таблица 1.** Демографические показатели, коморбидная патология и проводимая терапия у пациентов с ревматическими заболеваниями ( $n=464$ ),  $n$  (%)

Показатели	Стационарное лечение ( $n=138$ )	Амбулаторное лечение ( $n=326$ )	$p$
Мужчины	28 (20,29)	64 (19,63)	>0,05
Женщины	110 (79,71)	262 (80,37)	>0,05
Возраст старше 60 лет	54 (39,13)	53 (16,26)	<0,001
Ревматоидный артрит	53 (38,41)	137 (42,02)	>0,05
Системная красная волчанка	18 (13,04)	66 (20,25)	>0,05
Системная склеродермия	29 (21,01)	44 (13,5)	0,042
Анкилозирующий спондилит	12 (8,7)	52 (15,95)	0,038

Показатели	Стационарное лечение (n=138)	Амбулаторное лечение (n=326)	p
АНЦА-ассоциированные системные васкулиты	26 (18,84)	27 (8,28)	0,001
<b>Коморбидная патология</b>			
Гипертоническая болезнь	80 (57,97)	89 (27,3)	<0,001
Ожирение	50 (36,23)	34 (10,43)	<0,001
Заболевания легких	44 (31,88)	37 (11,35)	<0,001
Хроническая болезнь почек	28 (20,29)	21 (6,44)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	15 (10,87)	13 (3,99)	0,004
Сахарный диабет	14 (10,14)	9 (2,76)	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	9 (6,52)	10 (3,07)	>0,05
ОНМК	9 (6,52)	5 (1,53)	0,004
Онкологические заболевания	6 (4,35)	6 (1,84)	>0,05
Фибрилляция предсердий	5 (3,62)	6 (1,84)	>0,05
Туберкулез легких	7 (5,07)	4 (1,23)	0,013
Хронический гепатит В	0	4 (1,23)	>0,05
Хронический гепатит С	2 (1,45)	2 (0,61)	>0,05
Аутоиммунный гепатит	0	2 (0,61)	>0,05
Воспалительные заболевания кишечника	0	2 (0,61)	>0,05
ВИЧ-инфекция	0	1 (0,3)	>0,05
Периодическая болезнь	0	1 (0,3)	>0,05
Без сопутствующих заболеваний	27 (19,57)	178 (54,6)	<0,001
Одно сопутствующее заболевание	31 (22,46)	85 (26,07)	>0,05
Два сопутствующих заболевания	30 (21,74)	35 (10,74)	0,0018
Три сопутствующих заболевания	28 (20,29)	18 (5,52)	<0,001
Более трех сопутствующих заболеваний	22 (15,94)	10 (3,07)	<0,001
<b>Проводимая терапия</b>			
Глюкокортикоиды	84 (60,87)	153 (46,93)	0,006
Глюкокортикоиды $\geq 10$ мг/сут.	56 (40,58)	43 (13,19)	<0,001
Метотрексат	22 (15,94)	74 (22,7)	>0,05
Гидроксихлорохин	18 (13,04)	71 (21,78)	0,029
Микофенолата мофетил	19 (13,77)	21 (6,44)	0,01
Лефлуномид	12 (8,7)	22 (6,75)	>0,05
Сульфасалазин	7 (5,07)	17 (5,21)	>0,05
Азатиоприн	5 (3,62)	7 (2,15)	>0,05
Циклофосфамид	5 (3,62)	5 (1,53)	>0,05
Ритуксимаб	46 (33,33)	37 (11,35)	<0,001
Ингибиторы ФНО- $\alpha$	1 (0,72)	21 (6,44)	0,008
Абатацепт	2 (1,45)	3 (0,92)	>0,05
Ингибиторы Янус-киназ	1 (0,72)	4 (1,23)	>0,05
Ингибиторы ИЛ-17	1 (0,72)	3 (0,92)	>0,05
Ингибиторы ИЛ-5	0	4 (1,23)	>0,05
Ингибиторы ИЛ-6	0	2 (0,61)	>0,05
Белимумаб	0	3 (0,92)	>0,05

**Примечание:** АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ – интерлейкин

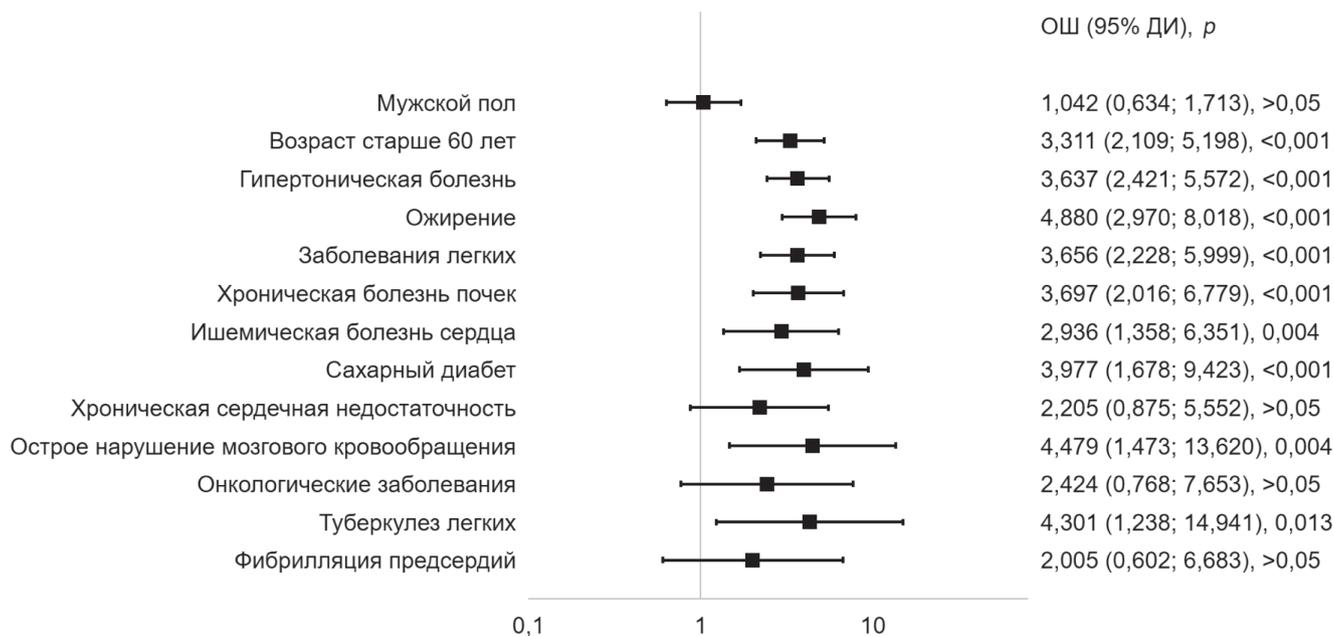


Рис. 1. Риск госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ревматическими заболеваниями в зависимости от пола, возраста и коморбидной патологии: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

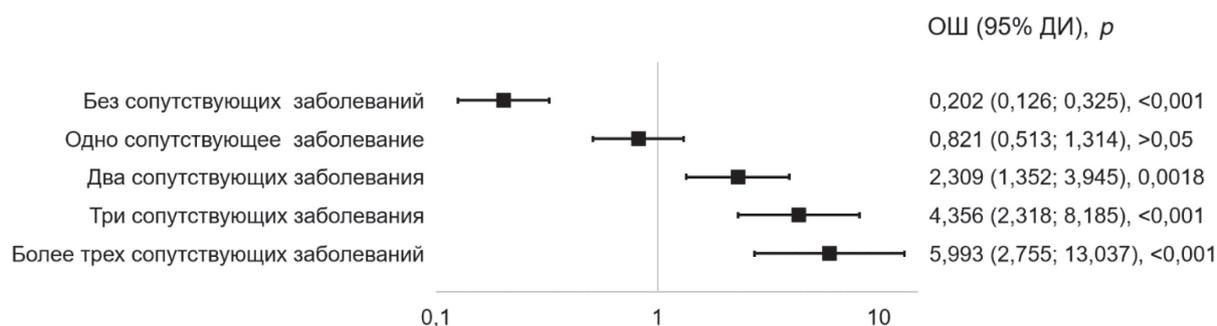


Рис. 2. Риск госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ревматическими заболеваниями в зависимости от количества сопутствующих заболеваний: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

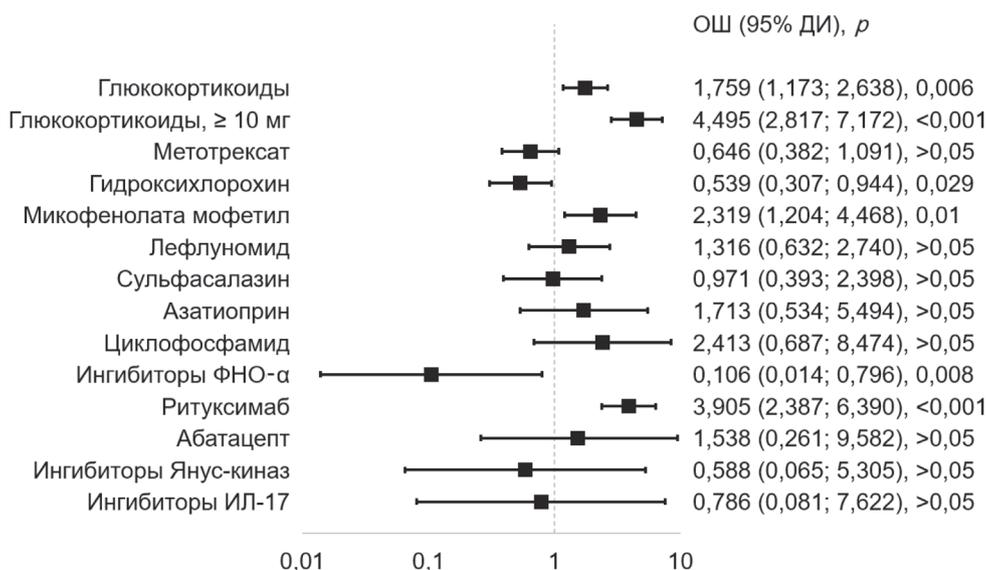


Рис. 3. Риск госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ревматическими заболеваниями в зависимости от проводимой терапии: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин

При анализе проводимой по поводу РЗ терапии установлено, что среди госпитализированных с COVID-19 преобладали больные, получавшие глюкокортикоиды (ГК), в том числе в дозе  $\geq 10$  мг/сут. в пересчете на преднизолон (ПЗ), микофенолата мофетил (ММФ) и ритуксимаб (РТМ). Пациентам, которые получали гидроксихлорохин (ГХЛ) или ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (и-ФНО $\alpha$ ), чаще проводилось амбулаторное лечение. В отношении других базисных противовоспалительных (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических БПВП (тБПВП) статистически значимых различий между двумя группами не зарегистрировано.

Установлено, что возраст старше 60 лет, а также некоторые хронические (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, ИБС, СД) или перенесенные (ОНМК и ТЛ) заболевания увеличивают риск госпитализации в 3–5 раз (рис. 1). В то же время наличие хронической сердечной недостаточности, ОнкЗ и фибрилляции предсердий не было связано с его повышением. Он также не зависел от пола больных.

Наличие двух и более СЗ статистически значимо повышало риск госпитализации по поводу COVID-19 в 2–6 раз (рис. 2). В то же время больные РЗ без СЗ госпитализировались в 5 раз реже.

В отношении проводимой иммуносупрессивной терапии также получены статистически значимые результаты (рис. 3). Предшествующая терапия ГК в целом увеличивает риск госпитализации более чем в 1,5 раза, в то время как доза ГК  $\geq 10$  мг/сут. в пересчете на ПЗ повышает его в 4,5 раза. Также более высокий риск госпитализации был характерен для больных, получавших ММФ или РТМ. В то же время при использовании ГХЛ или и-ФНО $\alpha$  выявлено уменьшение потребности в стационарном лечении по поводу COVID-19.

### Обсуждение

Согласно полученным данным, некоторые факторы риска госпитализации больных РЗ в связи с COVID-19 были сходны с таковыми для общей популяции. Например, в упомянутом исследовании J. Li и соавт. [6] продемонстрировано, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 были старше (средний возраст – 60,4 года; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 57,8–63,1) тех, у кого отмечалось легкое или умеренное течение заболевания (44,6 года; 95% ДИ: 42,8–46,3;  $p < 0,001$ ). В другом метаанализе, включавшем более 36 тысяч пациентов, больные старше 70 лет имели высокий риск тяжелого течения COVID-19 (относительный риск (ОР) – 2,05; 95% ДИ: 1,27–3,32), необходимости применения интенсивных методов терапии (ОР=2,70; 95% ДИ: 1,59–4,60) и летального исхода (ОР=3,61; 95% ДИ: 2,70–4,84) [10]. Более тяжелое течение COVID-19 у пожилых людей может объясняться большим количеством СЗ, снижением физиологического резерва и старением иммунной системы («aging immune system») [11].

В упомянутых метаанализах было показано, что тяжелое течение COVID-19 характерно для лиц мужского пола [6, 10], что не согласуется с нашими данными. Несмотря на отмеченную тенденцию к более высокой частоте госпитализации среди мужчин с РЗ (20,29% и 19,63%), эти различия были статистически не значимыми, что можно объяснить относительно небольшим размером выборки и малым количеством в ней лиц мужского пола.

Кроме того, согласно нашим данным, факторами риска госпитализации по поводу COVID-19 являются как некоторые хронические (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, ИБС, СД) или перенесенные заболевания (ОНМК и ТЛ в анамнезе), так и их количество у одного больного, что согласуется с результатами ряда исследований, посвященных изучению течения этой инфекции в общей популяции. В одной из первых работ авторами из Китая был проанализирован вклад различных СЗ в достижение конечных точек (перевод в отделение интенсивной терапии, инвазивная вентиляция легких или смерть) [12]. После поправки на возраст и статус курения была подтверждена ассоциация с указанными неблагоприятными исходами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ; ОР=2,681; 95% ДИ: 1,42–5,05), СД (ОР=1,59; 95% ДИ: 1,03–2,45) и ГБ (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,07–2,32). При этом риск был повышен среди пациентов с одним СЗ (ОР=1,79; 95% ДИ: 1,16–2,77) и еще более возрастал при наличии двух или более СЗ (ОР=2,59; 95% ДИ: 1,61–4,17). В крупном популяционном исследовании (более 20 тысяч больных), выполненном в Великобритании, и метаанализе авторов из Китая, включавшем более 77 тысяч человек, наиболее частыми СЗ у пациентов с COVID-19 были СД, патология сердечно-сосудистой системы, легких, почек. Кроме того, отмечено увеличение частоты этих состояний в соответствии с тяжестью данной инфекции [5, 13]. Также показано, что сердечно-сосудистая патология в целом является доминирующей при любом течении COVID-19 [14]. Кроме того, на риск тяжелого течения и летального исхода могут оказывать влияние такие СЗ, как ХОБЛ, ХБП, ОнкЗ и ОЖ [15–17]. В целом указанные особенности могут объясняться патогенетическими характеристиками COVID-19. Как известно, цитотоксический эффект SARS-CoV-2 объясняется его способностью проникать в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, который экспрессируется во множестве тканей, а особенно в легких, сердце и почках [18].

В то же время для больных хронической сердечной недостаточностью, ОнкЗ и фибрилляцией предсердий нами не выявлено увеличения риска госпитализации, что можно объяснить малым количеством пациентов с указанными состояниями в изучаемой выборке.

Полученные нами результаты по влиянию возраста, некоторых СЗ и проводимой иммуносупрессивной терапии на течение COVID-19 у больных РЗ согласуются с данными литературы. Ключевыми работами в этом направлении являются публикации данных регистра пациентов с РЗ и COVID-19, созданного Глобальным ревматологическим альянсом (C19-GRA, COVID-19 Global Rheumatology Alliance) в самом начале пандемии [19, 20].

До апреля 2020 г. была получена информация о 600 пациентах с РЗ, 277 (46%) из которых были госпитализированы [21]. Показано, что факторами риска госпитализации является прием ГК в дозе  $\geq 10$  мг/сут. в пересчете на ПЗ (ОШ=2,05; 95% ДИ: 1,06–3,96), а применение БПВП в виде монотерапии или в сочетании с ГИБП или тБПВП не было ассоциировано с госпитализацией (ОШ=1,23; 95% ДИ: 0,70–2,17 и ОШ=0,74; 95% ДИ: 0,37–1,46 соответственно). В то же время потребность в госпитализации увеличивалась у больных старше 65 лет при наличии сердечно-сосудистой патологии, СД и ХБП, а применение и-ФНО $\alpha$  было связано со снижением потребности в стационарном лечении (ОШ=0,40; 95% ДИ: 0,19–0,81). По мере увеличения выборки регистра (3729 сообщений на конец июня 2020 г.)

было установлено, что независимыми факторами, связанными с неблагоприятным исходом, были возраст 66–75 лет (ОШ=3,0; 95% ДИ: 2,13–4,22), ГБ в сочетании с другой кардиоваскулярной патологией (ОШ=1,89; 95% ДИ: 1,31–2,73) и ЗЛ (ОШ=1,68; 95% ДИ: 1,26–2,25), а также высокая или умеренная активность РЗ при сопоставлении с низкой активностью или ремиссией (ОШ=1,87; 95% ДИ: 1,27–2,77). Также было установлено, что с высоким риском летального исхода по сравнению с монотерапией метотрексатом ассоциированы применение ГК в дозе  $\geq 10$  мг/сут. в пересчете на ПЗ, РТМ (ОШ=4,04; 95% ДИ=2,32–7,03) и некоторых цитостатиков – азатиоприна, циклофосамида, ММФ (ОШ=2,22; 95% ДИ: 1,43–3,46) [22]. Следует подчеркнуть, что прием ГК может быть обусловлен активностью РЗ [23], которая, как показано выше, служит прогностическим фактором неблагоприятных исходов [22]. Согласно данным отечественных авторов, применение РТМ также связано с тяжелым течением COVID-19 [7, 8].

Вклад иммуносупрессивной терапии в риск неблагоприятных исходов был изучен у больных РА, включенных в регистр C19-GRA [24]. По сравнению с пациентами, получавшими и-ФНО $\alpha$ , терапия РТМ (ОШ=4,16, 95% ДИ: 3,16–5,44) или тсБПВП (ОШ=2,06, 95% ДИ: 1,60–2,65) была сопряжена с повышенным риском неблагоприятных исходов COVID-19. В целом можно заключить, что у больных РЗ терапия и-ФНО $\alpha$  приводит к снижению риска тяжелого течения COVID-19, что подтверждается метаанализом, включившим 35 исследований [25]. Согласно другим работам, факторами риска неблагоприятного течения COVID-19 наряду с пожилым возрастом, ГБ и терапией ГК или РТМ может быть прием ММФ (ОШ=6,6; 95% ДИ: 1,47–29,62) [26]. Напротив, имеются данные о том, что прием ГК или БПВП не влияет на исходы COVID-19 [27]. Показано также отсутствие нарастания риска госпитализации среди пациентов, получавших ГХЛ [28, 29].

Тем не менее, согласно позиции Ассоциации ревматологов России, Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology), применение абсолютного большинства БПВП и ГИБП не увеличивает риск неблагоприятных исходов COVID-19, в связи с чем лечение указанными препаратами должно быть продолжено в отсутствие известного случая SARS-CoV-2 для поддержания контроля над активностью РЗ [30–32]. Известно, что недостаточное подавление активности РЗ является существенно большим фактором риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов различных инфекционных заболеваний, чем применение упомянутой иммуносупрессивной терапии [33].

Также в нашем исследовании продемонстрирована различная потребность в стационарном лечении при разных РЗ. Возможно, это обусловлено более старшим

возрастом пациентов с ССД и АНЦА-СВ в сравнении с другими больными. Кроме того, на этот показатель может повлиять использование разных схем терапии и определенных БПВП или ГИБП [22]. В то же время не исключается вклад СЗ и поражения внутренних органов в рамках основного РЗ (например, легких или почек).

Важно отметить, что тяжелое течение COVID-19 у больных РЗ в итоге может объясняться как немодифицируемыми, так и модифицируемыми факторами риска. К первым относятся возраст и коморбидная патология, которая весьма характерна для пациентов с РЗ [34]. Например, для больных РА и СКВ свойственна как большая распространенность, так и более высокая смертность от кардиоваскулярной патологии [35]. Указанная закономерность диктует необходимость проведения профилактических мер по предотвращению упомянутых СЗ путем модификации образа жизни и своевременного их скрининга в рамках мультидисциплинарного подхода. В то же время иммуносупрессивная терапия может являться модифицируемым фактором. С учетом вышеизложенного представляется необходимым минимизировать применение ГК, если позволяют клиническая ситуация и особенности течения основного РЗ; при этом следует стремиться к достижению минимально возможной его активности или ремиссии. Кроме того, необходимо проводить лечение СЗ с целью профилактики осложнений и максимальной их компенсации. Все перечисленное требует разработки инструментов для индивидуального определения степени риска тяжелого течения COVID-19 в указанной когорте больных.

## Выводы

Установлено, что пожилой возраст, наличие коморбидной патологии и прием ГК, в том числе в дозе  $\geq 10$  мг/сут. в пересчете на ПЗ, ММФ и РТМ являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

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

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The top 10 causes of death. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed: 12<sup>th</sup> December 2023).
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023> (Accessed: 12<sup>th</sup> December 2023).
3. Chandel A, Leazer S, Alcover KC, Farley J, Berk J, Jayne C, et al. Intensive care and organ support related mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor.* 2023;5(3):e0876. doi: 10.1097/CCE.0000000000000876
4. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Моисеев СВ, Авдеев СН, Яворский АГ, Бровко МЮ, и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии.

- Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(3):25-36. [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, Avdeev SN, Yavorsky AG, Brovko MYu, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(3):25-36 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
5. Chen Z, Peng Y, Wu X, Pang B, Yang F, Zheng W, et al. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:923485. doi: 10.3389/fpubh.2022.923485
  6. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424
  7. Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):37-46. [Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):37-46 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46
  8. Королев МА, Летягина ЕА, Сизиков АЭ, Богодерева ЛА, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):636-641. [Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, Bogoderova LA, Ubshaeva YB, Omelchenko VO, et al. Immunoinflammatory rheumatic diseases and COVID-19: Analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(5):636-641 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201502
  9. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ, Чудинов АЛ, Октябрьская ИВ, Башкинов РА, и др. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на клиническое течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит.* 2023;(9):7-16. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, Chudinov AL, Oktyabrskaya IV, Bashkinov RA, et al. Evaluation of impact of new coronavirus infection on clinical course of rheumatic diseases in real clinical practice. *Medical Alphabet.* 2023;(9):7-16 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-9-7-16
  10. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: A meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021;11(1):e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640
  11. Watson A, Wilkinson TMA. Respiratory viral infections in the elderly. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:1753466621995050. doi: 10.1177/1753466621995050
  12. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
  13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985
  14. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: Expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(12):1446-1459. doi: 10.1007/s00392-020-01656-3
  15. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3
  16. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Gong Z, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: An analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):343-348. doi: 10.1159/000507471
  17. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of obesity with COVID-19 severity and mortality: An updated systemic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:780872. doi: 10.3389/fendo.2022.780872
  18. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905-919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6
  19. Liew JW, Bhana S, Costello W, Hausmann JS, Machado PM, Robinson PC, et al. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: Evaluating the rapid design and implementation of an international registry against best practice. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):353-358. doi: 10.1093/rheumatology/keaa483
  20. Wallace ZS, Bhana S, Hausmann JS, Robinson PC, Sufka P, Sirotych E, et al. The Rheumatology Community responds to the COVID-19 pandemic: The establishment of the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1204-1206. doi: 10.1093/rheumatology/keaa191
  21. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
  22. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
  23. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, Carmona L, Gianfrancesco M, Lawson-Tovey S, et al. Response to: "Correspondence on 'Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry'" by Mulhearn et al. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):e116. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
  24. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
  25. Kokkotis G, Kitsou K, Xynogalas I, Spoulu V, Magiorkinis G, Trontzas I, et al. Systematic review with meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(2):154-167. doi: 10.1111/apt.16717
  26. FAI2R/SFR/SNFM1/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
  27. Shin JI, Kim SE, Lee MH, Kim MS, Lee SW, Park S, et al. COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIRDs): A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(10):3760-3770. doi: 10.26355/eurrev\_202205\_28873

28. Cordtz R, Lindhardtsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(SI):SI59-SI67. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
29. Spila Alegiani S, Crisafulli S, Giorgi Rossi P, Mancuso P, Salvarani C, Atzeni F, et al. Risk of coronavirus disease 2019 hospitalization and mortality in rheumatic patients treated with hydroxychloroquine or other conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in Italy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(SI):SI25-SI36. doi: 10.1093/rheumatology/keab348
30. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
31. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GRR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: The November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006
32. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BK, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596
33. Белов БС, Каратеев АЕ. COVID-19: новый вызов ревматологам. *Современная ревматология*. 2020;14(2):110-116. [Belov BS, Karateev AE. COVID-19: The new challenge for rheumatologists. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):110-116 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116
34. Ziade N, El Khoury B, Zoghbi M, Merheb G, Abi Karam G, Mroue K, et al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: The COMORD study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7683. doi: 10.1038/s41598-020-64732-8
35. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):399-408. doi: 10.1038/nrrheum.2011.75

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

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

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

# Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы

Е.Л. Насонов

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



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

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

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

**Поступила** 20.12.2023  
**Принята** 12.01.2024

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, связанными с вирус-индуцированным аутоиммунитетом и аутовоспалением. Положение о том, что «опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний как наиболее частых и тяжелых форм аутоиммунной и аутовоспалительной патологии человека, будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19 и разработки подходов к эффективной фармакотерапии», нашло подтверждение в многочисленных исследованиях, проведенных в течение последующих 3 лет в разгар пандемии COVID-19. Основное внимание будет уделено критическому анализу данных, касающихся роли аутоиммунного воспаления, составляющего основу патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний в контексте иммунопатологии COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоантитела

**Для цитирования:** Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32–54.

## CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PANDEMIC AND AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: OUTCOMES AND PROSPECTS

Evgeny L. Nasonov

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), etiologically related to the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), has drawn attention to new clinical and fundamental problems in the immunopathology of human diseases associated with virus-induced autoimmunity and autoinflammation. The provision that “the experience gained in rheumatology in the process of studying the pathogenetic mechanisms and pharmacotherapy of immunoinflammatory rheumatic diseases as the most common and severe forms of autoimmune and autoinflammatory pathology in humans will be in demand for deciphering the nature of the pathological processes underlying COVID-19 and developing approaches to effective pharmacotherapy” was confirmed in numerous studies conducted over the next 3 years in the midst of the COVID-19 pandemic. The main focus will be on a critical analysis of data regarding the role of autoimmune inflammation, which forms the basis of the pathogenesis of immune-mediated rheumatic diseases in the context of the immunopathology of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, immune-mediated rheumatic diseases, autoantibodies

**For citation:** Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32–54 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-32-54

## 1. Вступление

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), привлекла внимание медицинской общественности к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, связанных с аутоиммунитетом и аутовоспалением [1–3]. Уже в начале 2020 г. в первой публикации, посвященной проблемам COVID-19, нами было сформулировано предположение о том, что «опыт, накопленный в ревматологии за последние 70 лет в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний как наиболее частых и тяжелых форм аутоиммунной и аутовоспалительной патологии человека, будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19 и разработки подходов к эффективной фармакотерапии» [1]. Это положение нашло подтверждение в многочисленных исследованиях, проведенных в течение последующих 3 лет в разгар пандемии COVID-19, критическому анализу которых посвящена данная публикация. Основное внимание будет уделено роли аутоиммунного воспаления, составляющего основу патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [4, 5] в контексте иммунопатологии COVID-19 [6–14].

Следует напомнить, что аутоиммунитет определяется как патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. В свою очередь аутовоспаление рассматривается как патологический процесс, в основе которого лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунитет и аутовоспаление – не взаимоисключающие, а взаимопотенцирующие патологические процессы, эволюцию которых рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (*непрерывность при многообразии элементов*), отражающего тесную патогенетическую взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [4, 15]. Аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [16]. К основным нозологическим формам относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) (ПМ/ДМ, полимиозит/дерматомиозит), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Особое внимание заслуживают данные, касающиеся репозиционирования для лечения COVID-19 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (МАТ), блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов (или их клеточных рецепторов) и «таргетных» противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые специально разрабатывались для лечения ИВРЗ [17–19].

Хотя COVID-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов развивается тяжелая пневмония, реже – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), генерализованная коагулопатия (венозный и артериальный тромбозы, микротромбозы) и потенциально летальная мультиорганная недостаточность, индуцированные системным воспалением [20]. Частота развития тяжелой органной патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, заболевших COVID-19, выше, чем у пациентов с другими вирусными инфекциями (грипп и др.) [21].

В основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная SARS-CoV-2-индуцированная «дисрегуляция» врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующаяся, с одной стороны, выраженной лимфопенией и нейтрофилием, ослаблением противовирусного иммунитета, а с другой – гиперпродукцией «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов и других медиаторов воспаления [22, 23]. Течение и исходы COVID-19 связаны как с патогенным потенциалом вируса SARS-CoV-2, так и с характером вирус-индуцированного иммуновоспалительного процесса, зависящего от генетических, эпигенетических и иммунометаболических характеристик [24], патологии микробиома [25], гендерных и возрастных факторов (*inflammaging*) [26], выраженности активации тренированного иммунитета (*training immunity*) [27], коморбидной патологии (ожирение, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания и др.) [28] и присоединения (или активации) латентной вирусной и бактериальной инфекций [29]. Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма» – клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий несколько патологических состояний: гемофагоцитарный лимфоцитоз (ГЛГ), синдром активации макрофагов (СМ) и синдром «высвобождения цитокинов», индуцированный CAR-T-клеточной (*chimeric antigen receptor T cell*) терапией [30]. У детей и взрослых инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C/A, *multisystem inflammatory syndrome in children/adults*) [31, 32]. Завершение острого периода инфекции вирусом SARS-CoV-2 нередко характеризуется длительным персистированием спектра клинических проявлений, которые определяются различными терминами: «длительный (*long*) COVID», «пост-острые последствия инфекции SARS-CoV-2» (PASC, *post-acute sequelae of COVID-19*) и «пост-COVID-19 синдром» [33–35]. В клинической картине этого синдрома преобладают легочные и нейропсихические (напоминают миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) и фибромиалгию) [36] проявления, а также системные воспалительные (аутоиммунные), кардиоваскулярные, почечные, мышечно-скелетные и другие симптомы [37–39]. Развитие длительного COVID чаще имеет место у пациентов, перенесших тяжелую инфекцию. Потенциальные механизмы развития «длительного» COVID связывают с повреждением внутренних органов, персистированием (или резервуаром) инфекции SARS-CoV-2, реактивацией вирусных инфекций (вирус Эпштейна – Барр и другие латентные инфекции), гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и аутоантител, дисфункцией/активацией сосудистого эндотелия, тучных клеток, дисбиозом, нарушениями

свертывания крови в сторону гиперкоагуляции и микро-тромбоза, дисрегуляцией вегетативной нервной системы и генетической предрасположенностью [33–36].

## 2. COVID-19 и иммуновоспалительные ревматические заболевания

В приложении к ИБПЗ изучение проблем COVID-19 включает следующие основные направления:

- Роль инфекции вирусом SARS-CoV-2 в развитии аутоиммунной патологии в целом и патогенетическое значение аутоиммунитета (и аутовоспаления) в патогенезе COVID-19, «длительного» COVID-19 и потенциальных осложнений вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

- Спектр клинических проявлений и лабораторных нарушений при COVID-19, напоминающий симптомо-комплекс, характерный для ИБПЗ, в аспекте дифференциальной диагностики этих заболеваний.

- Риск развития ИБПЗ на фоне инфекции вирусом SARS-CoV-2 и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

- Влияние инфекции SARS-CoV-2 (и вакцинации против вируса SARS-CoV-2) на течение, риск обострений, эффективность противовоспалительной терапии и прогноз при ИБПЗ.

- Влияние противовоспалительной терапии на риск развития и течение COVID-19.

- Эффективность вакцинации против вируса SARS-CoV-2 у пациентов с ИБПЗ.

Развитие иммунопатологического процесса у пациентов с COVID-19, «длительным» COVID-19 и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 может сопровождаться развитием экстрапульмональных симптомов, наблюдаемых при более чем 70 аутоиммунных и/или аутовоспалительных заболеваниях [40–47] (табл. 1).

Известно, что вирусные инфекции (парвовирус В19, энтеровирусы, вирус краснухи, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и другие) вызывают развитие болей в суставах (артралгии), мышцах (миалгии) и артрит [48]. Мышечно-скелетные симптомы возникают у 50–90% больных в остром периоде COVID-19; их частота и выраженность коррелируют с тяжестью течения заболевания, они встречаются у 2–65% пациентов с длительным COVID (через 4–12 месяцев после дебюта инфекции) [39, 49]. Артрит у пациентов с «длительным» COVID характеризуется различными клиническими фенотипами: симметричный артрит, имитирующий РА; артрит с преобладанием симптомов ревматической полимиалгии или болезни Стилла взрослых; острый моно-олигоартрит, напоминающий реактивный артрит [44, 50], и серонегативный РА-подобный артрит (так называемый COVID-19-ассоциированный артрит) [51]. В различные периоды COVID-19 более чем у трети пациентов имеют место симптомы, характерные для МЭ/СХУ (миалгии, тендопатии, артралгии, нарушение сна, хроническая усталость, депрессия, тревога) [52]. У пациентов с ИБПЗ, перенесших инфекцию вирусом SARS-CoV-2, частота развития «длительного» COVID выше (21%), чем у пациентов без ИБПЗ (13%) (отношение шансов (OR, odds ratio) – 1,73;  $p=0,33$ ) [53],

**Таблица 1.** Наиболее частые иммуновоспалительные заболевания, потенциально связанные с инфекцией SARS-CoV-2

Имуновоспалительные ревматические заболевания	Другие иммуновоспалительные заболевания
<b>Инфекция вирусом SARS-CoV-2</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анкилозирующий спондилит</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• Идиопатические воспалительные миопатии</li> <li>• Ревматическая полимиалгия</li> <li>• Псориатический артрит</li> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Системная красная волчанка</li> <li>• Системная склеродермия</li> <li>• АНЦА-системный васкулит</li> <li>• Вирусный артрит</li> <li>• Реактивный артрит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гнездная алопеция</li> <li>• Аутоиммунный энцефалит</li> <li>• Аутоиммунная гемолитическая анемия</li> <li>• Болезнь Грейвса</li> <li>• Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</li> <li>• Глютеновая энтеропатия</li> <li>• Синдром Гийена – Барре</li> <li>• Иммунная тромбоцитопения</li> <li>• Воспалительные заболевания кишечника</li> <li>• Синдром Миллера – Фишера</li> <li>• Миастения гравис</li> <li>• Краниальный полиневрит</li> <li>• Синдром постуральной ортостатической тахикардии</li> </ul>
<b>Вакцинация против вируса SARS-CoV-2</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• Болезнь Стилла взрослых</li> <li>• Синдром Шегрена</li> <li>• Болезнь Бехчета</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgA-нефропатия</li> <li>• Мембранозная нефропатия</li> <li>• Волчаночный нефрит</li> <li>• Фокальный сегментарный гломерулосклероз</li> <li>• Аутоиммунный гепатит</li> <li>• Сахарный диабет 1-го типа</li> <li>• Аутоиммунная гемолитическая анемия</li> <li>• Иммунная тромбоцитопения</li> <li>• Синдром Гийена – Барре</li> <li>• Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</li> <li>• Миокардит</li> <li>• Гнездная алопеция</li> </ul>

**Примечание:** АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

характеризуется клиническими проявлениями, не отличающимися от клинических проявлений у пациентов с ИБПЗ и вторичной фибромиалгией [54]. По данным другого исследования (7666 пациентов, перенесших COVID-19), частота «длительного» COVID-19 была статистически значимо выше у пациентов с САРЗ (10,8%), чем у пациентов без САРЗ (5,3%) (OR=2,2;  $p=0,002$ ), а его развитие ассоциировалось с коморбидной патологией (OR=2,0;  $p=0,026$ ) и тяжестью COVID-19 – потребностью в интенсивной терапии (OR=1,9;  $p=0,024$ ) и пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОИТ) (OR=3,8;  $p=0,047$ ) [55].

Предположение об участии инфекции вирусом SARS-CoV-2 в развитии аутоиммунной патологии получило важные подтверждения в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях. При анализе базы данных TriNetX (887 455 пациентов, перенесших COVID-19) отмечено увеличение риска развития РА (HR (hazard ratio) – 2,98), СКВ (HR=2,99), васкулитов (HR=1,96), а также воспалительных заболеваний кишечника (HR=1,78) и сахарного диабета 1-го типа (HR=2,68) [56]. В другом исследовании (640 701 человек с COVID-19) выявлено увеличение частоты аутоиммунной патологии на 42,6% по сравнению с группой контроля ( $n=1560357$ ) (на 23%) [57]. По данным исследования U. Syed и соавт. [58] (458 147 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и 1 818 929 лиц группы контроля), выявлено нарастание частоты сахарного диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника и псориаза. Согласно материалам ретроспективного когортного исследования (1 028 721 пациент, перенесший COVID-19, и 3 168 467 лиц группы контроля), у пациентов с COVID-19 выявлено статистически значимое нарастание HR пернициозной анемии (HR=1,72), спондилитов (HR=1,32), РА (HR=1,29), других «аутоиммунных» артритов (HR=1,43), псориаза (HR=1,42), пузырчатки (HR=1,42), пемфигоида (HR=2,29), болезни Грейвса (HR=1,30), АФС (HR=2,12), иммунной тромбоцитопении (HR=2,1), рассеянного склероза (HR=2,66) и васкулитов (HR=1,46). Примечательно, что у пациентов с COVID-19, получивших 2 дозы вакцины против SARS-CoV-2, имело место снижение риска болезни Грейвса, АФС, иммунных тромбоцитопений, пемфигоида, СКВ и других «аутоиммунных» артритов [59]. В другом ретроспективном популяционном исследовании (354 527 пациентов с COVID-19; 6 134 940 лиц без COVID-19) отмечено увеличение риска гнездной алопеции (HR=1,12), тотальной алопеции (HR=1,74), АНЦА-СВ (HR=2,76), болезни Крона (HR=1,68) и саркоидоза (HR=1,59). [60]. В целом риск перечисленных выше аутоиммунных заболеваний, а также язвенного колита, РА, болезни Стилла взрослых, СШ и АС ассоциировался с тяжестью COVID-19.

Все это вместе взятое позволило предположить «триггерную» роль инфекции вирусом SARS-CoV-2 (концепция «аутоиммунного» вируса) как потенциального этиологического фактора аутоиммунной патологии [7–12, 61].

Данные, касающиеся риска инфекции SARS-CoV-2 и ее влияния на течение ИБПЗ и, напротив, связи между ИБПЗ и тяжестью COVID-19, отличаются большой вариабельностью и уточняются по мере увеличения числа пациентов с ИБПЗ, перенесших COVID-19 [62–70]. При ИБПЗ мужской пол, пожилой возраст, активность воспаления, необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология (при ИБПЗ встречаются чаще, чем в популяции) приводят к увеличению «чувстви-

тельности» к SARS-CoV-2 и склонности к тяжелому течению COVID-19 [21, 71–75]. У пациентов с ИБПЗ отмечено увеличение риска (RR, risk ratio) инфекции SARS-CoV-2 (RR=1,53; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,16–2,01) и летальности (OR=1,74; 95% ДИ: 1,08–2,80), хотя OR госпитализаций, поступления в ОИТ и механической вентиляции легких не отличался от контроля. Риск (HR) тяжелого течения COVID-19 ассоциировался с обнаружением ревматоидного фактора (HR=1,97; 95% ДИ: 1,58–2,46) и эрозивным поражением суставов (HR=1,93; 95% ДИ: 1,41–2,63) [66]. При РА отмечено увеличение риска тяжелого течения COVID-19 [76], включая потребность в госпитализации [77], развитие венозного тромбоза [78], сепсиса [79], летальности [66, 79–81]. Привлекает внимание проблема диагностики и лечения пациентов с ИБПЗ с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), ИЗЛ при ИБПЗ имеет сходные черты с COVID-19-пневмонией [82]. У пациентов с РА-ИЗЛ наблюдается тяжелое течение COVID-19 [66], а инфекция SARS-CoV-2 может индуцировать развитие обострения ИЗЛ у пациентов с РА [83, 84]. Так, если в целом у пациентов с РА риск (HR) тяжелого течения COVID-19 составил 1,75 (95% ДИ: 1,45–2,10), то при РА-ИЗЛ он был существенно выше (HR=2,50; 95% ДИ: 1,66–3,77). Примечательно, что, по данным экспериментальных исследований, иммунизация мышей с коллагеновым артритом S-белком вируса SARS-CoV-2 приводит к нарастанию тяжести артрита и увеличению концентрации аутоантител к PF4 и АФЛ [85]

Как уже отмечалось, лечение противовоспалительными препаратами, применяющимися при ИБПЗ, с одной стороны, потенциально может способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19, и снижать эффективность вакцинации против вируса SARS-CoV-2; с другой стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления [17, 86, 87] (табл. 2).

**Таблица 2.** Течение COVID-19 и эффективность вакцинации на фоне противовоспалительной терапии у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Препараты	Тяжелое течение COVID-19	Эффективность вакцинации против SARS-CoV-2
Ритуксимаб	↑↑↑	↓↓
Глюкокортикоиды	↑	↓
Ингибиторы JAK	↑	↓
Сульфасалазин	↑	?
Гидрохлорохин	↓?	–
Колхицин	↓?	–
Метотрексат	–	↓↓
Микофенолата мофетил	↑	↓
Лефлуномид	?	?
Абатацепт	–	↓
Ингибиторы ИЛ-6	–	–
Ингибиторы ФНО-α	↓?	–
Ингибиторы ИЛ-1	–	?
Ингибиторы ИЛ-17/23	–	–

**Примечание:** JAK – янус-киназа (Janus kinase); ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли

Деплеция В-клеток на фоне лечения ритуксимабом (РТМ), представляющим собой химерные МАТ к CD20 антигену В-клеток [88–90], ассоциируется с повышенной предрасположенностью к инфекции SARS-CoV-2, тяжелому течению COVID-19 и летальностью [91–93]. Данные о негативном влиянии фармакотерапии на прогноз у пациентов с COVID-19 получены в отношении ГК (в дозе >10 мг/сут.) [75, 77, 94, 95] и ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) [75, 96]. Применение ГК ассоциировалось с существенным (в 2,76 раза) увеличением летальности, связанной с COVID-19 во время второй волны инфекции в Великобритании [97]. Отмечено, что лечение ГК, РТМ и метотрексатом приводит к снижению иммуногенности вакцин против вируса SARS-CoV-2 [98, 99]. В то же время имеются данные о том, что применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) не влияет на риск госпитализации, связанной с COVID-19 [78, 94].

### 3. COVID-19 и аутоиммунитет

Различные вирусные инфекции могут индуцировать развитие аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодействующих механизмов: «молекулярной мимикрии» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесса «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонней (bystander) активации иммунного ответа; презентации «суперантигена; стимуляции инфламасом; нарушения синтеза интерферона (ИФН) типа I [100, 101]. Феномен «молекулярной мимикрии» как потенциальный механизм аутоиммунной патологии продемонстрирован в отношении широкого спектра вирусных инфекций, включая вирус Эпштейна – Барр, вирус Коксаки, цитомегаловирус, энтеровирус, вирусы гепатита В и С, ВИЧ, парвовирус В19 [100] и SARS-CoV-2 [11].

При рассмотрении общих (частично «перекрещивающихся») механизмов COVID-19 и CAP3 обращает на себя внимание существование взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией, составляющей основу патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» («иммуотромбоз») [102], развитие которого опосредуется синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента и нейтрофилов, индуцирующих нарушение гемостаза, активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия) [13, 103].

#### 3.1. В-клетки

О сходстве фундаментальных механизмов аутоиммунитета при ИБР3 и COVID-19 свидетельствуют данные об активации экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, который развивается в ранней фазе вирусных и бактериальных инфекций вне ростковых центров (РЦ) лимфоидных фолликулов, характеризуется синтезом антител с низкой частотой соматических мутаций, формированием менее «сильной» иммунологической памяти, чем РЦ-иммунный ответ [104], и экспансией «двойных негативных» IgGD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> клеток (DN2, double negative) [105]. При СКВ образование DN2-клеток коррелирует с гиперпродукцией аутоантител и активным течением болезни [104], а при COVID-19 – с активностью воспаления, критическим течением и летальностью [106]. У пациентов с COVID-19 обнаружение этих клеток ассоциируется с уве-

личением сывороточной концентрации «воспалительных» биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), хемокин IP-10 (CXCL10, interferon gamma-induced protein 10) и интерлейкин (ИЛ) 6. Иммунный ответ против SARS-CoV-2, который инициируется при связывании вируса с TLR3 (Toll-like receptor 3) и TLR7 («сенсоры» РНК), вызывает индукцию DN2-аутореактивных В-клеток и ассоциированных с возрастом В-клеток. Активация TLR играет важную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [107] и СКВ [108]. Однако остается неясным, является ли ЭФ-путь В-клеточного иммунного ответа причиной или следствием тяжелого течения COVID-19 и СКВ, и каково его участие в гиперпродукции «провоспалительных» медиаторов и аутоантител.

#### 3.2. Аутоантитела

Важным доказательством развития аутоиммунной патологии при COVID-19 является гиперпродукция аутоантител, которые не только рассматриваются как диагностические маркеры аутоиммунных заболеваний, но и играют существенную роль в патогенезе хронического воспаления [109, 110]. Аутоантитела разделяются на две основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей и выполняющие защитную функцию (удаление подвергнутых апоптозу клеток, ресолюция воспаления за счет ингибции активности провоспалительных цитокинов и др.), и потенциально «патогенные» аутоантитела, индуцирующие воспалительное повреждение тканей [5, 110, 111]:

- стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов;
- блокирование нейрональной трансмиссии;
- индукция клеточного лизиса, тромбовоспаления, нарушений иммунорегуляции и клеточной сигнализации;
- образование иммунных комплексов (ИК), индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление и/или Fc-рецептор-зависимую активацию клеток иммунной системы.

При адаптации классических серологических подходов, включающих метод непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и иммуноферментный метод (ИФМ) с «омиксными» технологиями (белковые микрочипы, мультиплексный анализ, библиотека пептидов, фаговый дисплей, проточная цитофлюориметрия, масс-спектрометрия и др.), определяющихся как «аутоантигеномика» [112], в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружен широкий спектр органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, некоторые из которых «уникальны» для COVID-19, другие встречаются при различных аутоиммунных заболеваниях [7–11, 113–116]. Аутоантитела, выявляемые в сыворотках пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в различные периоды болезни, можно условно разделить на следующие основные категории:

- Аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (exoproteom), включая мембранные белки иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, цитокины и их клеточные рецепторы.
- Аутоантитела к внутриклеточным антигенам (антиядерные антитела), характерные для CAP3.
- Аутоантитела к фосфолипидам (АФЛ) и фосфолипид-связывающим белкам, характерные для антифосфолипидного синдрома (АФС).
- Аутоантитела к компонентам сердечно-сосудистой системы.

- Антииреодные аутоантитела.
- Аутоантитела против GPCRs (G-protein-coupled receptors).
- Нейрональные аутоантитела.
- Аутоантитела с другой специфичностью.

Данные, касающиеся спектра аутоантител при COVID-19 с акцентом на их клиническое значение при САРЗ, представлены в обзоре [4]. Обнаружение по крайней мере одного типа аутоантител («латентный» аутоиммунитет) и более одного типа аутоантител («полиаутоиммунитет») отмечено у 83% пациентов с COVID-19 и у 62% пациентов с «длительным» COVID [116]. При этом у пациентов с COVID-19 и «длительным» COVID отмечена корреляция между гиперпродукцией аутоантител и выраженностью гуморального иммунного ответа к белкам SARS-CoV-2 (S1, S2 и BRD) [117, 118]. Установлено, что моноклональные антитела к SARS-CoV-2 перекрестно реагируют с 28 из 55 исследованных тканевых аутоантигенов, включая «барьерные» белки, белки тканей желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, нервной системы и др. [119]. При картировании антигенных эпитопов выявлена гомология между компонентами SARS-CoV-2 (S-белок, нуклеопротеин) и тканевыми антигенами, включая митохондрии M2, F-актин, тропонин и др. При изучении структурной гомологии между белками SARS-CoV-2 и белками человека с использованием расчетного (computational) метода идентифицировано 346 белков, содержащих домены с высокой структурной гомологией с белком SARS-CoV-2, среди которых 102 белка обладали функциональной активностью, потенциально участвующей в патогенезе COVID-19 [120].

Все это вместе взятое поддерживает концепцию о роли «молекулярной мимикрии» в развитии аутоиммунных нарушений при COVID-19.

### 3.2.1. Антитела к интерферону

Один из центральных механизмов, определяющих тяжелое течение и летальность при COVID-19, ассоциируется с гиперпродукцией аутоантител, нейтрализующих ИФН- $\alpha$ 2 [121–123], что в сочетании с аутосомально-рецессивными дефектами генов ИФН типа I (с потерей функции) ослабляет иммунный ответ к вирусу SARS-CoV-2 [123, 124]. У лиц пожилого возраста, заболевших COVID-19, синтез аутоантитела к ИФН- $\alpha$ 2 вносит вклад в риск летальности (15–20%) и у 24% пациентов ассоциируется с развитием «прорывной» инфекции после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 [125]. Примечательно, что при СКВ обнаружение антител к ИФН- $\alpha$ 2 может приводить к тяжелому течению COVID-19 [126] и риску развития инфекций [127]. Однако у пациентов с длительным COVID антитела к ИФН- $\alpha$ 2 не выявляются [128].

### 3.2.2. Антитела к экзопротеому

С использованием метода REAP (rapid extracellular antigen profiling), позволяющего определять аутоантитела к 2688 внеклеточным и секретлируемым белкам (экзопротеом), в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 [129] и СКВ [130] обнаружены аутоантитела к широкому спектру белков, обладающих иммуномодулирующей активностью (цитокины, хемокины, компоненты комплемента) и мембранным белкам различных клеток. Патогенетические эффекты аутоантител связывают с ингибированием

иммунорецепторной сигнализации и нарушением композиции периферических иммунных клеток, что, как полагают, приводит к нарушению функции клеток иммунной системы и ослаблению контроля вирусной инфекции. В пользу потенциального патогенетического значения аутоантител свидетельствует тот факт, что мышинный «суррогат» этих аутоантител индуцирует патологию у мышей, инфицированных SARS-CoV-2. В опытах *in vitro* подтверждена функциональная активность антител к ИЛ-33 и PD-L2 при СКВ [130]. В другом исследовании (проточная цитофлюориметрия, функциональные тесты, аналитический протеомный анализ) в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 обнаружены высокоафинные комплемент-активирующие аутоантитела изотипа IgM (реже – IgG и IgA), реагирующие с аутоантигенами (236 аутоантигенов-кандидатов) мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток легких [131].

### 3.2.3. Антитела к фосфолипидам и фосфолипид-связывающим белкам

В спектре аутоиммунных проявлений COVID-19 особое внимание привлечено к тромботическим осложнениям (COVID-19-коагулопатия), напоминающим АФС, проявляющимся рецидивирующими тромбозами (артериальные и/или венозные), акушерской патологией и присутствием аФЛ [132, 133]. В рамках АФС выделяют так называемый катастрофический АФС – редкую потенциально летальную патологию, характеризующуюся распространенным внутрисосудистым микротромбозом, напоминающим COVID-19-коагулопатию [13]. К диагностическим маркерам АФС относятся антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $\beta$ 2-ГПИ). При оценке связи между гиперпродукцией аФЛ и развитием COVID-19 коагулопатии следует принимать во внимание существование так называемого «серонегативного» варианта АФС [134], при котором (как и при COVID-19) образуются аКЛ и антитела к  $\beta$ 2-ГПИ, а также антитела, реагирующие с широким спектром фосфолипидов (ФЛ) и ФЛ-связывающих белков, не входящие в диагностические критерии АФС: антитела к нейтральным и отрицательно заряженным ФЛ (фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилэтаноламин (ФЭ)), виментину, протромбину (ПТ), аннексину А5 и др. [127], антитела к белкам тромбоцитов и эндотелиальных клеток (ЭК) [135–140].

При COVID-19 выявление «классических» аФЛ в большей степени коррелирует с тяжелым течением заболевания, чем с тромбозами [141–145]. В то же время имеются данные о том, что обнаружение высоких титров аФЛ ассоциируется с рецидивированием тромбоэмболических осложнений [146]. Получены данные об ассоциации между развитием тромбозов, тяжестью заболевания, риском летальности и обнаружением антител, реагирующих с ФЛ-связывающими белками, в том числе с комплексом лизобифосфатидиловой кислоты и рецептора белка С [139] и аннексином А2 (АНА2) [140]. Напомним, что АНА2 является протективным и противовоспалительным белком, экспрессирующимся в легких, который участвует в фибринолизе, стабилизации клеточных мембран и поддержании целостности легочных микрососудов. Ранее было показано, что антитела к АНА2 коррелируют с венозными и артериальными тромбозами у пациентов с АФС [147]. По данным других исследований, при COVID-19 развитие неврологических нарушений и венозных тромбозов

коррелирует с антителами к ФС и ПТ [148]. Отмечена связь между обнаружением антител к ФС IgM-изотипа и развитием тромбозов, а антител к ФЭ – с увеличением концентрации ИЛ-6 и ферритина [149]. Еще одной «аутоантигенной» мишенью при COVID-19 и АФС является ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with A thrombospondin type 1 motif, member 13), обнаружение антител к которому при COVID-19 ассоциируется с тяжестью заболевания и летальностью, а при АФС – с увеличением риска развития тромбозов [150, 151]. Важный аутоиммунный механизм тромбозов при COVID-19 связан с синтезом антител к тромбоцитарному фактору 4 (ТФ4) [152]. Полагают, что развитие тромботической тромбоцитопении, развивающейся при COVID-19 или вакцинации против инфекции вирусом SARS-CoV-2, может быть связано с индукцией синтеза антител к ТФ4 или комплексу ТФ4/гепарин [153].

### 3.2.4. Антиядерные антитела

Гиперпродукция характерных для САРЗ антиядерных (ядерных) антител (АНА) ассоциируется с тяжёлым течением COVID-19, активностью воспаления, развитием «длительного» COVID-19 [117, 154–163]. S.E. Chang и соавт. [117] с использованием мультиплексной платформы исследовали аутоантитела к 53 аутоантигенам, характерным для ИВРЗ, эндокринных и гастроэнтерологических аутоиммунных заболеваний, аутоантигенам, ассоциированным с хроматином, и антитела к цитокинам. В целом аутоантитела обнаружены в сыворотке 50% пациентов с COVID-19 и менее чем у 15% пациентов контрольной группы. По данным M.C. Woodruff и соавт. [154], у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отмечено увеличение концентрации АНА (40–62%) и антител к карбомилированным белкам (25–41%). В сыворотках пациентов с тяжёлым течением COVID-19 выявляются антитела к ДНК (а также антитела к ФС), коррелирующие с высоким уровнем D-димера [155], и концентрации свободной ДНК, участвующей в образовании «патогенных» иммунных комплексов (ДНК – анти-ДНК) [156]. У пациентов с COVID-19 отмечена связь между увеличением концентрации антител к двуспиральной (дс) ДНК в сыворотке и цереброспинальной жидкости и тяжестью неврологических симптомов (головкружение, нейтропатия, миопатия, энцефалопатия) [157]. С использованием метода НИФ АНА были обнаружены у 71%, а АНЦА – у 12% пациентов с COVID-19 [158]. Предикторами увеличения титров аутоантител были женский пол ( $p=0,01$ ), пожилой возраст ( $p=0,005$ ), высокие значения индекса коморбидности Charlson ( $p=0,004$ ). Интересно, что обнаружение аутоантител к NuMA (nuclear mitotic apparatus) ассоциировалось с острым поражением почек, потребностью в вентилиации легких и снижением клубочковой фильтрации ( $p<0,0001$ ). По данным S.H. Park и соавт. [159], АНА обнаружены у 58,3% пациентов с тяжёлым COVID-19 и являлись независимыми предикторами летальности (28 дней). Увеличение частоты обнаружения и титров АНА у пациентов с длительным COVID ассоциируется с ослаблением иммунного ответа к SARS-CoV-2 (низкие титры нейтрализующих антител), увеличением концентрации СРБ и D-димера [160]. Связь между увеличением титров «тканевых» аутоантител (кожа, скелетная мускулатура, сердце) по данным НИФ и тяжёлым течением COVID-19 отмечена и другими

авторами [161]. Увеличение титров АНА (гомогенное свечение по данным НИФ) выявлено после вакцинации против SARS-CoV-2, однако динамика уровня потенциально патогенных аутоантител (АНЦА, аФЛ и др.) отсутствовала [162]. По данным W. Zhang и соавт. [163], у пациентов с COVID-19 отмечена связь между обнаружением антител к экстрагируемому ядерному антигену, увеличением концентрации ИЛ-6 и летальностью.

Интересным примером общности патогенетических механизмов COVID-19 и САРЗ является субтип ДМ – амиопатический ДМ [164], характерным лабораторным биомаркером которого является антитела к MDA-5 (anti-melanoma differentiation-associated protein 5). Напомним, что белок MDA-5 выполняет функцию внутриклеточного «сенсора» вирусной РНК (в том числе коронавируса) [165]. Спектр клинических проявлений амиопатического ДМ (анти-MDA-5 синдром) характеризуется развитием васкулита и ИЗЛ, рентгенологически сходного с COVID-19-пневмонией. Интересно, что при COVID-19 увеличение концентрации антител к MDA-5 коррелирует с тяжестью заболевания, неблагоприятным прогнозом [166], а при «длительном» COVID – с нейропсихическими нарушениями [157]. Гиперпродукция антител к MDA5 ассоциируется с развитием дерматомиозита после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 [167].

Почти у половины пациентов с «длительным» COVID-19 (в течение 3–12 месяцев после инфекции) обнаруживаются АНА в высоких титрах, в том числе аутоантитела к U1-snRNP и SS-B/La (статистически значимо коррелируют с выраженностью усталости, одышки и кашля), а также аутоантитела к MDA-5, CD255, PM-Scl, SmD1, PCNA, SSA/Ro60, Ku и DFS70, и увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  и СРБ [168]. В сыворотках пациентов с «длительным» COVID-19 через 8 месяцев после выздоровления от острой инфекции выявляются IgG-аутоантитела (>10% к каждому аутоантигену), реагирующие с кальпротектином, CD4,  $\beta$ 2-ГП-1, ИФН-2 $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , RNP/Sm, CENP-B, U1-RNP-68, PM/Scf75, SmD, витронектином, гистоном [118]; обнаружение аутоантител к кальпротектину ассоциируется с благоприятным исходом. В другом исследовании у пациентов с «длительным» COVID-19 (через 4–8 месяцев после завершения инфекции) выявлены «латентные» аутоантитела к циклическим цитруллинированным белкам (маркер РА) и тканевой трансглутаминазе (маркер целиакии) [169]. Увеличение уровня «волчаночных» АНА до дебюта инфекции SARS-CoV-2 (латентный аутоиммунитет) может быть фактором риска «длительного» COVID-19 [170]. Следует подчеркнуть, что поскольку «позитивность» по АНФ является обязательным лабораторным диагностическим критерием СКВ, развитие клинических симптомов (лихорадка, усталость, депрессия, алоpecia, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии и др.), наблюдаемых у пациентов как с длительным COVID, так и с СКВ, в сочетании с обнаружением АНФ, аФЛ и/или других «волчаночных» аутоантител может привести к гипердиагностике СКВ, особенно на «преклинической» стадии, а следовательно, к неоправданному назначению терапии ГК [171]. Так, по данным K. Son и соавт. [172], у пациентов с длительным COVID стойкое увеличение концентрации АНА (в первую очередь антител U1 мРНП и анти-SSA/La) ассоциировалось с выраженностью усталости ( $p<0,028$ ) и одышкой ( $p<0,003$ ), увеличением концентрации ФНО- $\alpha$  и СРБ.

### 3.2.5. Другие аутоантитела

При анализе аутоантител к 58 аутоантигенам отмечено увеличение титров аутоантител к 16 аутоантигенам (пептиды амилоида  $\beta$ ,  $\beta$ -катенин, кардиолипин, клаудин, фибулин, рецептор инсулина  $\alpha$ , тромбоцитарный гликопротеин и др.), коррелирующее с пожилым возрастом и тяжестью COVID-19 [173]. При этом выявление аКЛ, антител к клаудину и тромбоцитарному гликопротеину позволяло наиболее четко стратифицировать пациентов с тяжелым COVID-19 и прогнозировать риск тяжелого течения COVID-19 у лиц пожилого возраста. Сходные данные получены G.C. Vaocchi и соавт. [174], которые при изучении IgG и IgA аутоантитела к 58 аутоантигенам, характерным для аутоиммунных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, АФС, рассеянный склероз и другие нейроиммунные, нейродегенеративные и нейропсихические заболевания, целиакия, миастения гравис, РА, СКВ, диабет 1-го типа и др.), обнаружили увеличение уровня антител к 42 и 25 аутоантигенам соответственно, коррелирующее с тяжестью COVID-19 и возрастом пациентов. Это позволяет предположить, что аутоиммунные нарушения являются одним из механизмов, определяющих более тяжелое течение COVID-19 у лиц пожилого возраста [175–177]. Однако в другом исследовании, проведенном той же группой авторов, частота обнаружения и увеличения титров аутоантител в большей степени ассоциировалось с тяжестью COVID-19, чем с возрастом пациентов [178].

Определенную специфику воспалению при COVID-19 придает механизм инфицирования вирусом SARS-CoV-2, который, используя в качестве рецептора (Р) ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) 2, индуцирует «дисрегуляцию» системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), характеризующуюся избыточным образованием ангиотензина II (АнгII), обладающего «провоспалительными», вазоконстрикторными и «профибротическими» эффектами [179]. В этой связи привлекает внимание обнаружение у пациентов с COVID-19 антител к АПФ2 [180–182], рецептору ангиотензина 1-го типа [180] и эндотелину [182]. IgM-антитела к АПФ2 коррелируют с тяжестью COVID-19 и развитием комплемент-зависимого повреждения ЭК [180]; обнаружение антител к АПФ2 коррелирует с нарушением регуляции артериального давления, низкой оксигенацией кислородом и тяжестью COVID-19 [183]. Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19, длительным COVID [184] и САРЗ (ССД, СШ) [185] функционально активных аутоантител к GPCRs, коррелирующих с тяжестью COVID-19 [184].

Имеются данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19 IgA-антител к белкам В и С легочного сурфактанта, которые отсутствовали у пациентов, страдающих гриппом и бактериальной пневмонией [185]. Полагают, что эти аутоантитела могут участвовать в развитии коллапса легочной ткани и нарушении оксигенации легких.

Наряду с антителами к ИФН- $\alpha$  в сыворотках пациентов с COVID-19 и длительным COVID выявляются антитела к хемокинам, среди которых увеличение концентрации антител к CXCL17, CCL19 и CCL22 (хемокиновый автограф COVID-19) ассоциировалось с благоприятным течением длительного COVID [186]. Кроме того, в сыворотках взрослых пациентов с критическим COVID-19 присутствуют антитела к ИЛ-1Ра (рецепторный антагонист) и програнулину [187], а у детей с мультисистемным воспалительным

синдромом — антитела к ИЛ-1Ра [188]. Полагают, что антитела к ИЛ-1Ра могут нарушать сигнализацию ИЛ-1, играющего важную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [189], а програнулин выполняет функцию противовоспалительного лиганда провоспалительного рецептора 1 и 2 ФНО и DR3 (член суперсемейства ФНО-рецепторов 1A, 1B и 25), подавляет провоспалительные эффекты этого цитокина [190]. Примечательно, что антитела к програнулину обнаружены у трети пациентов с ССД и другими САРЗ [191].

### 3.3. Нейтрофилы

В развитии органной патологии, связанной с тромбозом при COVID-19 и при ИВРЗ, обсуждается роль нейтрофилов [192, 193]. Среди механизмов, определяющих как «физиологическую», так и «патологическую» функцию нейтрофилов, особое внимание привлечено к способности нейтрофилов формировать «сетевые» (web-like) структуры, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» или NETs (neutrophil extracellular traps) [194, 195]. Полагают, что избыточное образование NETs, являющихся потенциальным «источником» аутоантигенов, индуцирует синтез аутоантител и «провоспалительных» цитокинов, является одним из универсальных аутоиммунных механизмов «тромбовоспаления» при COVID-19 и ИВРЗ. Нейтрофильная инфильтрация легких у пациентов с ОРДС ассоциируется с формированием NETs и биомаркерами NETs (комплексы ДНК — МПО, ДНК — цитрулинированный гистон 3), коррелирующими с тяжестью заболевания [196]. Повреждение ЭК и тромбоз, индуцированный NETs при COVID-19, связаны с активацией системы комплемента и продукцией тканевого фактора [197]. При COVID-19 образование NETs (увеличение концентрации комплекса миелопероксидаза и ДНК) ассоциируется с тяжестью COVID-19 и маркерами гиперкоагуляции (растворимый Р-селектин, фактор VIII, фактор фон Виллебранда, ТФ4) [198]. Избыточное образование NET обнаружено при широком круге ИВРЗ, ассоциирующихся с развитием тромбовоспаления [194, 195]. В крови пациентов с COVID-19 [199], СКВ с или без АФС [200–202] обнаружены антитела к компонентам NETs. При COVID-19 гиперпродукция аФЛ ассоциируется с гиперактивацией нейтрофилов (включая маркеры NETs), тяжестью [203] и развитием длительного COVID [204]. IgG-фракция сыворотки пациентов с СКВ способствует образованию и ингибирует разрушение NETs [202, 205]. При СКВ гиперпродукция антител NET IgG-изотипа ассоциировалась с поражением головного мозга, а IgM-изотипа — с активацией комплемента [200]. Потенциальное патогенетическое значение антител к NETs при COVID-19 и САРЗ может быть связано не только с индукцией, но и со способностью стабилизировать структуру NET и тем самым замедлять их клиренс из кровяного русла, а также активацией системы комплемента [206]. Полагают, что антитела к NET могут быть новым биомаркером АФС [206].

### 3.4. Система комплемента и иммунные комплексы

Универсальный механизм патогенеза COVID-19 и ИВРЗ тесно связан с системой комплемента [207, 208], неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления [209] при заболеваниях человека, так называемых «комплементопатиях» [210]. У пациентов с COVID-19 наблюдается образование анафилотоксинов (C4d, sC5b-9, C5a),

коррелирующее с тяжестью дыхательной недостаточности, выраженностью «гипервоспаления» [211, 212], маркерами гиперкоагуляции [213]. При тяжелом течении COVID-19 синтез антилимфоцитарных антител IgM-изотипа ассоциируется с активацией комплемента и развитием лимфопении [214]. Активация системы комплемента и мутации генов белков, контролирующих активацию системы комплемента, обнаружены более чем у половины пациентов с катастрофическим АФС [215]. Однако данные, касающиеся генетических дефектов системы комплемента при COVID-19, пока отсутствуют. В то же время отмечена корреляция между формированием NETs (комплекс миелопероксидаза – ДНК), активацией комплемента и маркерами гиперкоагуляции при COVID-19 [216], а также с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [217–219]. ЦИК, вызывающие FcγRIIIA/CD16A активацию моноцитов, выявлены в сыворотках 80% пациентов с тяжелым COVID-19, а их уровень сопоставим с таковым при СКВ. Полагают, что ЦИК (наряду с антителами к NET), вызывающие активацию нейтрофилов, тромбоцитов и ЭК, является важным механизмом NET-индуцированного тромбоза при COVID-19 и CAP3 [218]. Образование ЦИК может быть связано как с выраженным гуморальным иммунным ответом против S-белка SARS-CoV-2, так и с образованием «аутоиммунных» ИК, состоящих из аутоантител и аутоантигенов. Примечательно, что при COVID-19 [219, 220], как и при СКВ [221, 222], наблюдается нарушение гликозилирования (афукозилирование) IgG, что потенциально может приводить к более выраженной провоспалительной активности аутоантител и ИК.

#### 4. Фармакотерапия и вакцинация

Вся совокупность полученных в настоящее время фактов позволяет обсуждать существование «аутоиммунного» субтипа COVID-19. Выделение его может иметь важное клиническое значение с точки зрения персонализации антикоагулянтной и противовоспалительной терапии. Как уже отмечалось, ряд препаратов, вначале разрабатывавшихся для лечения ИВРЗ, в настоящее время «репозиционированы» для контроля COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, однако их применение имеет свою специфику, в первую очередь связанную с подавлением противовирусного иммунитета (табл. 3).

Современные рекомендации, касающиеся противовоспалительной терапии COVID-19, основанные на материалах контролируемых исследований, представлены в серии обзоров [18, 19, 226, 227]. Подходы к профилактике и лечению длительного COVID разработаны недостаточно [33] и находятся на разных стадиях клинических исследований [35, 228]. Рассмотрим потенциальные возможности фармакотерапии длительного COVID с позиции ревматологии, в первую очередь связанные с влиянием на аутоиммунное воспаление и коморбидную патологию, включая сердечно-сосудистые заболевания, тромботические нарушения [229–234], метаболический синдром [235], остеонекроз [236] и др., влияющие на риск развития и исходы длительного COVID (табл. 4).

##### 4.1. Аминохинолиновые производные

Уже с начала пандемии COVID-19 было привлечено внимание к использованию хлорохина и гидроксихлорохина (ГХ), синтетических производных хинина

**Таблица 3.** Противовоспалительные препараты, применяющиеся для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний и COVID-19 [18, 223–227]

Препараты	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и противовирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Статус при COVID-19
<b>Химические синтезированные противовоспалительные препараты</b>				
Глюкокортикоиды	↓ факторы транскрипции NF-κB, AP-1, JAK-STAT ↑ экспрессия GILZ	↓ синтез ИЛ-1α/β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН-γ, ФНО-α, GM-CSF ↓ противовирусный иммунный ответ	Все ИВРЗ	Регистрация для лечения COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома
Гидроксихлорохин	Изменение внутриклеточного pH, интерференция с активностью лизосом и аутофагией, нарушением стабильности их биомембран, модуляции активности нескольких сигнальных путей и факторов транскрипции в клетках, участвующих в фагоцитозе	↓ DJK и АПК, сигнальных путей TLR7/9 cGAS-SING ↓ синтез ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ ↓ репликация SARS-CoV-2 и других вирусов	СКВ, РА	Данные противоречивы
Ингибиторы JAK	Ингибирование сигнализации JAK-зависимых цитокинов	↓ эффекты ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-α, ИФН-γ, GM-CSF и др. ↓ репликация SARS-CoV-2 (барицитиб)	РА, АС, Пса, псориаз	Регистрация в комбинации с ремдесивиром
Колхицин	Ингибирование NLRP3-инфламмасом	↓ ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-6	АВЗ, подагра, перикардит	Эффективен по данным открытых исследований
<b>Генно-инженерные биологические препараты</b>				
Ингибиторы ФНО-α	Связывание и нейтрализация ФНО-α	↓ ФНО-зависимое воспаление (NF-κB, TRAF2): синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, ММП лейкоцитами, неоваскуляризация, ингибция Трег	РА, АС, Пса, псориаз, ЮИА, БК, ЯК, увеит	У пациентов с ИВРЗ, получающих ингибиторы ФНО-α, наблюдается более легкое течение COVID-19

Препараты	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и противовирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Статус при COVID-19
Ингибиторы ИЛ-6	Блокирование ИЛ-6 рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	↓ ИЛ-6-зависимое воспаление (JAK-1): пролиферация, выживаемость Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, подавление Трег, выживаемость и синтез антител В-клетками, синтез острофазовых белков	РА, ГКА, СВЦ	Эффективен по данным открытых исследований и мега-трайлов в комбинации с ГК при тяжелом COVID-19
Ингибиторы ГМ-КСФ	Блокирование рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	Противовоспалительные эффекты: дифференцировка, пролиферация и «провоспалительный» фенотип, активация ДК	РА (клинические испытания фазы III)	Эффективны по данным открытых исследований. Не эффективны по данным РКИ
Ингибиторы ИЛ-1	Нейтрализация эффектов ИЛ-1	ИЛ-1-зависимое воспаление (MyD88, IRAKs, TRAFs, NF-κB): активация лейкоцитов, фибробластов, Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, синтез ММП	АВЗ, РА, подагрический артрит	Эффективны по данным открытых исследований. Не эффективны по данным РКИ
Ингибиторы оси ИЛ17/ИЛ-23	Нейтрализация цитокинов	Подавление Th17-типа иммунного ответа	Псориаз, АС, ПсА	Клинические испытания не проводятся; лечение ингибиторами ИЛ-17/23 не приводит к риску инфицирования и тяжелого течения COVID-19
Ингибиторы комплемента	Нейтрализация анафилоксинов (C3A/C5A)	Подавление комплемент-зависимого воспаления	Атипичный ГУС Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Миастения Оптический нейромиелит.	Эффективны по данным открытых исследований. Проводятся РКИ

**Примечание:** ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; AP-1 – activating protein 1, JAK-STAT – Janus kinases – signal transducer and activator of transcription proteins; GILZ – glucocorticoid-induced leucine zipper; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ДК – дендритная клетка; АПК – антиген-презентирующая клетка; TLR – Toll-like receptor; cGAS – cyclic GMP-AMP synthase; SING – stimulator of interferon genes; СКВ – системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориаз; АВЗ – аутовоспалительные заболевания; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ГКА – гигантоклеточный артериит; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; ГК – глюкокортикоиды; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ММП – матриксные металлопротеиназы; ГУС – гемолитико-уремический синдром

**Таблица 4. Фармакотерапия длительного COVID**

Препараты	Обоснования применения при САРЗ и длительном COVID
Гидроксихлорохин	<p>Эффективен при СКВ и других ИВРЗ [237, 238].</p> <p>Подавляет репликацию вирусов, включая SARS-CoV-2 (в высоких дозах) [239].</p> <p>Подавляет развитие воспаления [237].</p> <p>При СКВ [238]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рекомендуется всем пациентам с СКВ и АФС [240, 241];</li> <li>• снижает риск развития СКВ;</li> <li>• снижает активность и тяжесть, предотвращает развитие обострения;</li> <li>• снижает уровень аФЛ, ассоциирующийся с уменьшением риска развития тромбоза [242–247];</li> <li>• снижает риск развития сахарного диабета [248, 249];</li> <li>• улучшает липидный профиль;</li> <li>• снижает риск развития инфекций;</li> <li>• улучшает минеральную плотность костной ткани;</li> <li>• снижает риск развития остеонекроза.</li> </ul>
Колхицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эффективен при аутовоспалительных заболеваниях [250, 251].</li> <li>• Эффективен при COVID-19 [252, 253].</li> <li>• Снижает риск кардиоваскулярных осложнений, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [254–257].</li> <li>• Эффективен при идиопатическом рецидивирующем перикардите [258, 259].</li> </ul>
Ингибиторы ИЛ-6	ИЛ-6 участвует в иммунопатогенезе РА COVID-19, COVID-19-ассоциированного гиперовоспалительного синдрома и длительного COVID [19]

**Примечание:** САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; аФЛ – аутоантитела к фосфолипидам; ИЛ – интерлейкин

(4-аминохинолиновые препараты), которые много лет применяются для лечения малярии и широкого круга ИВРЗ [237]. В отношении фармакотерапии COVID-19 основные надежды возлагались в первую очередь на противовирусные эффекты высоких доз этих препаратов [238, 264], в то время как в ревматологии применение ГХ (в низких дозах) основывалось на их противовоспалительных, иммуномодулирующих и антикоагулянтных эффектах [237]. На экспериментальной модели АФС получены данные об «антикоагулянтном» действии ГХ [265, 266] и нормализации антикоагулянтных свойств ЭК [267, 268]. В клинических исследованиях продемонстрированы «антитромботические» эффекты ГХ и снижение концентрации аФЛ у пациентов с первичным АФС [242–247]. Следует иметь в виду, что увеличение концентрации аФЛ ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений ( $n=2427$ ) и биомаркерами активации эндотелия в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [269]. Можно предположить, что при длительном COVID применение ГХ может быть показано в первую очередь пациентам, у которых имеются клинико-лабораторные проявления коагулопатии, аутоиммунные нарушения (особенно увеличение концентрации аФЛ) и коморбидная патология (атеросклеротическое поражение сосудов, сахарный диабет и метаболический синдром и др.).

#### 4.2. Колхицин

Представляет интерес использование колхицина, механизм действия которого определяется его способностью связываться с  $\alpha/\beta$ -субъединицами белка тубулина, что приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек — ключевых компонентов цитоскелета, подавлению активации фермента каспазы-1 — компонента NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 или Nod-like receptor protein 3), инфламмосомы, которая регулирует образование ИЛ-1 $\beta$  из неактивного предшественника — про-ИЛ1 $\beta$  [270]. Следует напомнить, что ИЛ-1 $\beta$  относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, играющего важную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ, в первую очередь связанных с аутовоспалением [271, 272], COVID-19 [273], сердечно-сосудистыми осложнениями, связанными с атеросклеротическим поражением сосудов [274, 275]. В серии контролируемых и наблюдательных исследований продемонстрирована эффективность колхицина у пациентов с COVID-19. Лечение колхицином ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [254–257]. К числу сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острой инфекцией SARS-CoV-2, длительным COVID и после вакцинации против вируса относится перикардит [258–265], который ассоциируется с увеличением летальности [262, 265]. Колхицин является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения идиопатического рецидивирующего перикардита [266]. Имеются данные о снижении частоты сердечно-сосудистой патологии (осложнения атеросклероза, перикардит, эндокардит, миокардит, кардиомиопатия, сердечная аритмия, сердечная недостаточность) на фоне лечения колхицином у пациентов с ИЗЛ [267].

#### 4.2. Ингибиторы интерлейкина 6

ИЛ-6 — плеотропный провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, гиперпродукция которого занимает важное место в иммунопатологии РА и других ИВРЗ [268–270] и COVID-19 [19, 269, 271, 272]. Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19 [273] и риском развития длительного COVID [274–277]. По данным С. Schultheiß и соавт. [276], использовавших цифровую эпидемиологию в сочетании с анализом биомаркеров, развитие симптомов длительного COVID-19 имело место у 60% (из 651) пациентов (чаще у женщин, чем у мужчин) и ассоциировалось с увеличением концентрации ИЛ-6 (а также ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ), но не с обнаружением аутоантител (РФ, АНА, аФЛ). Имеются данные о том, что высокий уровень ИЛ-6 ассоциируется с гиперпродукцией антител к ИФН- $\alpha$  [170]. Увеличение концентрации ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО при различных патологических состояниях ассоциируется с выраженностью восприятия боли, тревогой, депрессией, симптомами воспаления [278–281]. Предполагается, что гиперпродукция ИЛ-6 является фактором риска развития нейтропсихиатрических проявлений, наблюдаемых при длительном COVID [282, 283]. Описана пациентка, страдающая РА с симптомами длительного COVID после перенесенной инфекции вирусом SARS-CoV-2, у которой на фоне лечения МАТ к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб) отмечено уменьшение интенсивности нейтропсихиатрических проявлений [284]. ИЛ-6 рассматривается как важный «проатерогенный» цитокин, увеличение концентрации которого ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [285–288]. Накапливаются данные об эффективности МАТ к ИЛ-6 (ziltivekima) в отношении снижения риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [289, 290]. В связи с этим представляет интерес изучение сердечно-сосудистых эффектов российских МАТ к ИЛ-6 (олокизумаб), в том числе у пациентов с COVID-19 [270]. Отмечена связь между увеличением концентрации ИЛ-6 и развитием COVID-19-ассоциированного ИЗЛ [291], а также обострением при идиопатических ИЗЛ [292] и ИЗЛ при системных заболеваниях соединительной ткани [293]. Следует подчеркнуть, что данные, касающиеся влияния ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) на риск развития и течение ИЗЛ при РА, противоречивы [294], в то время как при ССД лечение тоцилизумабом ассоциируется со снижением прогрессирования ИЗЛ [295]. Таким образом, целесообразность применения ингибиторов ИЛ-6 при длительном COVID нуждается в дальнейших исследованиях.

#### 4.3. Другие методы лечения

В развитии САРЗ и COVID-19 обсуждается роль дефицита витамина D, метаболит которого 1,25(ОН)2D3 (1,25-dihydroxvitamin D3) является стероидным гормоном, модулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. Гиповитаминоз 25(ОН)D3 ассоциируется с риском развития САРЗ [296] и COVID-19 [296, 297]. Лечение холекальциферолом ассоциируется со снижением риска инфекции SARS-CoV-2 [298] и осложнений COVID-18 у пациентов с хронической болезнью почек [299]. По данным рандомизированного контролируемого исследования VITAL

( $n=25871$ ; длительность наблюдения – 5,3 года), частоты аутоиммунных патологий (РА, ревматическая полимиалгия, аутоиммунный тиреоидит, псориаз и др.) снижаются на фоне лечения препаратами витамина D [300].

Предварительные результаты свидетельствуют об определенной положительной динамике клинических и лабораторных нарушений у пациентов с длительным COVID на фоне терапевтического афереза [301].

#### 4.4. Вакцинация

В настоящее время завершено большое количество исследований, посвященных изучению эффективности, иммуногенности и безопасности различных вакцин против вируса SARS-CoV-2 у больных ИВРЗ. Несмотря на возможность развития аутоиммунных реакций, обострения ИВРЗ, прорывных инфекций считается, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред и, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 [302–304].

### 5. Перспективы

Пандемия COVID-19 привлекла внимание к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и за короткое время аккумулировала многие направления научных и клинических исследований, касающиеся иммунопатогенеза и фармакотерапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [13, 14]. В рамках таксономии иммуновоспалительных заболеваний гипервоспаление при COVID-19 является ярким примером тяжелых последствий, возникающих при сочетанном развитии аутоиммунного и аутовоспалительного патологических процессов [4, 15] (табл. 5).

Однако многие проблемы, касающиеся значения аутоиммунных механизмов в развитии COVID-19, нуждаются в дальнейшем изучении. Акцентируем внимание лишь на некоторых из них.

Установлено, что гиперпродукция аутоантител имеет место не только на фоне инфекции SARS-CoV-2,

но и при критических состояниях, связанных с различными вирусными и бактериальными инфекциями [307]. Это противоречит концепции об «уникальности» SARS-CoV-2 как «аутоиммунного» вируса [8] и свидетельствует о том, что потеря иммунологической толерантности может иметь универсальное значение в иммунопатологии вирусных инфекций. Данные, касающиеся различий в характере аутореактивности у пациентов с длительным COVID по сравнению с пациентами, выздоровевшими от COVID-19 [308], и связи между увеличением титров антитела к вирусным антигенам и аутоантител (OmicArray™) и тяжестью COVID-19 противоречивы [309]. У пациентов с COVID-19 аутоантитела характеризуются не антиген-специфической реактивностью, а разнородной (promiscuous) полиреактивностью, не ассоциирующейся с нарушением функции белков, с которыми связываются аутоантитела [310]. Можно предположить, что при COVID-19 (и, вероятно, на определенных стадиях развития аутоиммунных заболеваний) синтез аутоантител связан с дифференцировкой полиреактивных В-клеток памяти и/или «bystander» поликлональной активацией аутореактивных В-клеток, синтезирующих низкоаффинные аутоантитела, которые в большей степени проявляют не патогенные, а «защитные» (или нейтральные) эффекты в отношении развития воспаления [311]. Следует подчеркнуть инновационные «аутоантигенные» методы, которые в последние годы все шире используются для определения аутоантител при CAP3 и COVID-19, позволяющие выявлять аутоантитела к ранее не известным аутоантигенам, и при заболеваниях, которые ранее не рассматривались как аутоиммунные, имеют методические ограничения (характер гликозилирования аутоантител и посттрансляционной модификации аутоантигенов и др.) [312] и нуждаются в стандартизации и валидации [313–315]. Доступные для клинической практики методы, позволяющие дифференцировать «патогенные» от «защитных» аутоантител, охарактеризовать их субкласс, аллотип, гликозилирование [316, 317] и, что самое важное, их функциональную активность, не разработаны.

**Таблица 5.** Потенциальное клиническое значение аутоантител при COVID-19

Типы аутоантител	Патогенетическое значение и клинические ассоциации
Антинуклеарные антитела	Тяжелое течение COVID-19 [154]
Антитела к фосфолипидам	Тяжелое течение COVID-19 [141–145], тромбоз [146]
Антитела к фосфолипид-связывающим белкам	Тяжелое течение COVID-19 [139, 140], тромбозы [140]
Антитела к NETs	Воспаление, тромбоз?
Антитела к интерферону	Тяжесть COVID-19 [121–123]
Антитела к хемокинам (CXCL17, CCL18, CCL22)	Протективный эффект [186]
Антитела к ИЛ-1Ra	Нарушение иммунорегуляции [187]
Антитела к сурфактанту легких	Нарушение функции легких [185]
Антинейрональные антитела (ARHGAP31, GAD65, рецепторы ацетилхолина, V1.26 MOG, NMDA, MCTP1, Yo, миелин, Ma/Ta2)	Невропсихиатрические проявления COVID-19 [305]
Антитела к рецепторам вазорегуляции и вегетативной нервной системы	Неврологические нарушения при длительном COVID [306]
Антитела к ТФ4-комплексу гепарин – ТФ4	Тяжесть COVID-19 [152], тромботическая тромбоцитопения после вакцинации против SARS-CoV-2 [153]

**Примечание:** NETs – «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (neutrophil extracellular traps)

Тем не менее, можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира не только позволят более полно расшифровать иммунопатологические механизмы (в том числе в контексте роли аутоиммунных нарушений) и получить новые знания, необходимые для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с которыми человечество может столкнуться в будущем (болезнь X) [318], но и будут способствовать совершенствованию диагностики и фармакотерапии широко распространенных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
2. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: Risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):271-272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
3. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
4. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
5. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
6. Sher EK, Čosović A, Džidić-Krivić A, Farhat EK, Pinjić E, Sher F. COVID-19: A triggering factor of autoimmune and multi-inflammatory diseases. *Life Sci*. 2023;319:121531. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121531
7. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
8. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
9. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
10. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886. doi: 10.1172/JCI154886
11. Rojas M, Herrán M, Ramírez-Santana C, Leung PSC, Anaya JM, Ridgway WM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19. *J Autoimmun*. 2023;139:103070. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103070
12. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 infection, EBV, HHV-6 and other factors may contribute to inflammation and autoimmunity in long COVID. *Viruses*. 2023;15(2):400. doi: 10.3390/v15020400
13. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
14. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
15. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
16. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
17. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
18. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
19. Li G, Hilgenfeld R, Whitley R, De Clercq E. Therapeutic strategies for COVID-19: Progress and lessons learned. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(6):449-475. doi: 10.1038/s41573-023-00672-y
20. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
21. Tan EH, Sena AG, Prats-Urbe A, You SC, Ahmed WU, Kostka K, et al. COVID-19 in patients with autoimmune diseases: Characteristics and outcomes in a multinational network of cohorts across three countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(SI):SI37-SI50. doi: 10.1093/rheumatology/keab250
22. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108
23. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, Bime C, Quinlan E, et al.; RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023;12:e86014. doi: 10.7554/eLife.86014
24. Dey A, Vaishak K, Deka D, Radhakrishnan AK, Paul S, Shanmugam P, et al. Epigenetic perspectives associated with COVID-19 infection and related cytokine storm: An updated review. *Infection*. 2023;51(6):1603-1618. doi: 10.1007/s15010-023-02017-8
25. Zhang F, Lau RI, Liu Q, Su Q, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota in COVID-19: Key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(5):323-337. doi: 10.1038/s41575-022-00698-4
26. Zazzara MB, Bellieni A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Picca A, Marzetti E. Inflammaging at the time of COVID-19. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(3):473-481. doi: 10.1016/j.cger.2022.03.003
27. Netea MG, Ziegas A, Benn CS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Joosten LAB, Arditi M, et al. The role of trained immunity in COVID-19: Lessons for the next pandemic. *Cell Host Microbe*. 2023;31(6):890-901. doi: 10.1016/j.chom.2023.05.004
28. Suárez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology. *MEDICC Rev*. 2021;23(2):42. doi: 10.37757/MR2021.V23.N2.4

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

29. Kim JYH, Ragusa M, Tortosa F, Torres A, Gresh L, Méndez-Rico JA, et al. Viral reactivations and co-infections in COVID-19 patients: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):259. doi: 10.1186/s12879-023-08117-y
30. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
31. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
32. Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС, Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):469-479. [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5):469-479 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
33. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
34. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. *Annu Rev Med.* 2023;74:55-64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635
35. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchilage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(10):618-634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7
36. Lammi V, Nakanishi T, Jones SE, Andrews SJ, Karjalainen J, Cortés B, et al. Genome-wide association study of long COVID. *medRxiv.* 2023.06.29.23292056. doi: 10.1101/2023.06.29.23292056
37. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
38. Legler F, Meyer-Arndt L, Mödl L, Kedor C, Freitag H, Stein E, et al. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: Results from a prospective observational cohort. *EClinicalMedicine.* 2023;63:102146. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102146
39. Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ, и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):255-262. [Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, Lila AM, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. "Post-COVID syndrome": The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):255-262 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262
40. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: Risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(4):191-204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
41. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of COVID-19. *Autoimmun Rev.* 2021;20(9):102883. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102883
42. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells.* 2021;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592
43. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(6):315-332. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z
44. Ciaffi J, Vanni E, Mancarella L, Brusi V, Lisi L, Pignatti F, et al. Post-acute COVID-19 joint pain and new onset of rheumatic musculoskeletal diseases: A systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11):1850. doi: 10.3390/diagnostics13111850
45. Guo M, Liu X, Chen X, Li Q. Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2023;22(7):103340. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103340
46. Kouranloo K, Dey M, Elwell H, Nune A. A systematic review of the incidence, management and prognosis of new-onset autoimmune connective tissue diseases after COVID-19. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1221-1243. doi: 10.1007/s00296-023-05283-9
47. Fedorchenko Y, Zimba O. Long COVID in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1197-1207. doi: 10.1007/s00296-023-05319-0
48. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond).* 2016;16(2):129-134. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129
49. Copley M, Kozminski B, Gentile N, Geyer R, Friedly J. Postacute sequelae of SARS-CoV-2: Musculoskeletal conditions and pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2023;34(3):585-605. doi: 10.1016/j.pmr.2023.04.008
50. Баймухамедов ЧТ, Ботабекова АК, Досыбаева ГН, Махмудов ША. Ревматоидный артрит и постковидный синдром. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):276-279. [Baimukhamedov CT, Botabekova AK, Dossybayeva GN, Makhmudov SA. Rheumatoid arthritis and post-COVID-19 syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):276-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-276-279
51. Farisogullari B, Pinto AS, Machado PM. COVID-19-associated arthritis: An emerging new entity? *RMD Open.* 2022;8(2):e002026. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002026
52. Kocyigit BF, Akyol A. The relationship between COVID-19 and fibromyalgia syndrome: Prevalence, pandemic effects, symptom mechanisms, and COVID-19 vaccines. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):3245-3252. doi: 10.1007/s10067-022-06279-9
53. Boekel L, Atiqi S, Leeuw M, Hooijberg F, Besten YR, Wartena R, et al. Post-COVID condition in patients with inflammatory rheumatic diseases: A prospective cohort study in the Netherlands. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(7):e375-e385. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00127-3
54. Calabrese LH. Long COVID in inflammatory rheumatic diseases – What's in a name? *Lancet Rheumatol.* 2023;5(7):e364-e365. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00134-0
55. Sen P, Ravichandran N, Nune A, Lilleker JB, Agarwal V, Kardes S, et al.; COVAD Study Group. COVID-19 vaccination-related adverse events among autoimmune disease patients: Results from the COVAD study. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):65-76. doi: 10.1093/rheumatology/keac305
56. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;56:101783. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783
57. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: A matched cohort study. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2905-2914. doi: 10.1007/s10067-023-06670-0
58. Syed U, Subramanian A, Wraith DC, Lord JM, McGee K, Ghokale K, et al. Incidence of immune-mediated inflammatory diseases following COVID-19: A matched cohort study in UK primary care. *BMC Med.* 2023;21(1):363. doi: 10.1186/s12916-023-03049-5
59. Peng K, Li X, Yang D, Chan SCW, Zhou J, Wan EYF, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: A population-based cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;63:102154. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102154
60. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee WS, Bae JM, et al. Autoimmune and autoinflammatory connective tissue disorders following COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2336120. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36120
61. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
62. Насонов ЕЛ, Белов БС, Ли́ла АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM,

- Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
63. Gauckler P, Kesenheimer JS, Geetha D, Odler B, Eller K, Laboux T, et al. COVID-19 outcomes in patients with a history of immune-mediated glomerular diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1228457. doi: 10.3389/fimmu.2023.1228457
64. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030
65. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ, Чудинов АЛ, Башкинов РА, Трофимов ЕА, и др. Особенности клинического течения ревматических заболеваний у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Терапия*. 2021;7(10):42-54. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, Chudinov AL, Bashkinov RA, Trofimov EA, et al. Features of the clinical course of rheumatic diseases in patients who have had a new coronavirus infection. 2021;7(10):42-54 (In Russ.). doi: 10.18565/therapy.2021.10.42-54
66. Figueroa-Parra G, Gilbert EL, Valenzuela-Almada MO, Vallejo S, Neville MR, Patel NJ, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: A retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(11):e765-e774. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00227-2
67. Zaccardelli A, Wallace ZS, Sparks JA. Acute and postacute COVID-19 outcomes for patients with rheumatoid arthritis: Lessons learned and emerging directions 3 years into the pandemic. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(3):175-184. doi: 10.1097/BOR.0000000000000930
68. Di Iorio M, Cook CE, Vanni KMM, Patel NJ, D'Silva KM, Fu X, et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152025. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152025
69. DiIorio M, Kennedy K, Liew JW, Putman MS, Sirotych E, Sattui SE, et al. Prolonged COVID-19 symptom duration in people with systemic autoimmune rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open*. 2022;8(2):e002587. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002587
70. Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Частота и течение COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):537-544. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Frequency and course of COVID-19 in patients with rheumatic diseases (according to the data of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):537-544 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-537-544
71. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888
72. Patel NJ, D'Silva KM, Li MD, Hsu TYT, Dilorio M, Fu X, et al. Assessing the severity of COVID-19 lung injury in rheumatic diseases versus the general population using deep learning-derived chest radiograph scores. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):657-666. doi: 10.1002/acr.24883
73. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
74. Jorge A, D'Silva KM, Cohen A, Wallace ZS, McCormick N, Zhang Y, et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(2):e131-e137. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30422-7
75. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
76. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258154. doi: 10.1371/journal.pone.0258154
77. England BR, Roul P, Yang Y, Kailil AC, Michaud K, Thiele GM, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A National Veterans Affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2179-2188. doi: 10.1002/art.41800
78. Curtis JR, Zhou X, Rubin DT, Reinisch W, Yazdany J, Robinson PC, et al. Characteristics, comorbidities, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune conditions treated with systemic therapies: A population-based study. *J Rheumatol*. 2022;49(3):320-329. doi: 10.3899/jrheum.210888
79. Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H, Ahmed S, Kavachandanda C, Gupta L, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1057-1066. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.010
80. Li H, Wallace ZS, Sparks JA, Lu N, Wei J, Xie D, et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with rheumatoid arthritis: A general population study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(5):956-966. doi: 10.1002/acr.25028
81. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
82. Williamson J, Black L, Black A, Koduri G, Kelly C. There are similarities between rheumatic disease with lung involvement and COVID-19 pneumonia. *Ir J Med Sci*. 2022;191(1):1-5. doi: 10.1007/s11845-021-02545-y
83. Fonseca M, Summer R, Roman J. Acute exacerbation of interstitial lung disease as a sequela of COVID-19 pneumonia. *Am J Med Sci*. 2021;361(1):126-129. doi: 10.1016/j.amjms.2020.08.017
84. Torun S, Karaman I. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis misdiagnosed as COVID-19: A case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:844609. doi: 10.3389/fmed.2022.844609
85. Lee AR, Woo JS, Lee SY, Lee YS, Jung J, Lee CR, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes inflammatory cytokine activation and aggravates rheumatoid arthritis. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):44. doi: 10.1186/s12964-023-01044-0
86. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: Immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-993. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218019
87. Venkat R, Wallace ZS, Sparks JA. Considerations for pharmacologic management of rheumatoid arthritis in the COVID-19 era: A narrative review. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(11):236-245. doi: 10.1007/s11926-023-01111-y
88. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
89. 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, Solov'yev 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

90. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: Фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti B cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
91. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммуноспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
92. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
93. Singh N, Madhira V, Hu C, Olex AL, Bergquist T, Fitzgerald KC, et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152149. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152149
94. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
95. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464
96. Tsai JJ, Liu LT, Chen CH, Chen LJ, Wang SI, Wei JC. COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis with biologic or targeted synthetic DMARDs. *RMD Open*. 2023;9(3):e003038. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003038
97. Rutter M, Lanyon PC, Grainge MJ, Hubbard R, Bythell M, Stilwell P, et al. COVID-19 infection, admission and death and the impact of corticosteroids among people with rare autoimmune rheumatic disease during the second wave of COVID-19 in England: Results from the RECORDER Project. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(12):3828-3837. doi: 10.1093/rheumatology/kead150
98. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, Demissie EG, et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):1572-1585. doi: 10.7326/M21-1757
99. Jyssum I, Kared H, Tran TT, Tveter AT, Provan SA, Sexton J, et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: A prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e177-e187. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00394-5
100. Johnson D, Jiang W. Infectious diseases, autoantibodies, and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2023;137:102962. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102962
101. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. doi: 10.3390/v15030782
102. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
103. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103-1112. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317162
104. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-148. doi: 10.1111/immr.12741
105. Chung MKY, Gong L, Kwong DL, Lee VH, Lee AW, Guan XY, et al. Functions of double-negative B cells in autoimmune diseases, infections, and cancers. *EMBO Mol Med*. 2023;15(9):e17341. doi: 10.15252/emmm.202217341
106. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506-1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
107. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Schiuma G, Beltrami S, Strazabosco G, et al. TLR3 and TLR7 RNA sensor activation during SARS-CoV-2 infection. *Microorganisms*. 2021;9(9):1820. doi: 10.3390/microorganisms9091820
108. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):98-108. doi: 10.1038/s41584-020-00544-4
109. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
110. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
111. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med*. 2022;219(4):e20211387. doi: 10.1084/jem.20211387
112. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessanché JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
113. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzier MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012
114. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
115. Dobrowolska K, Zarębska-Michaluk D, Poniedziałek B, Jaroszewicz J, Flisiak R, Rzymiski P. Overview of autoantibodies in COVID-19 convalescents. *J Med Virol*. 2023;95(6):e28864. doi: 10.1002/jmv.28864
116. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med*. 2022;20(1):129. doi: 10.1186/s12967-022-03328-4
117. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
118. Moody R, Sonda S, Johnston FH, Smith KJ, Stephens N, McPherson M, et al. Antibodies against Spike protein correlate with broad autoantigen recognition 8 months post SARS-CoV-2 exposure, and anti-calprotectin autoantibodies associated with better clinical outcomes. *Front Immunol*. 2022;13:945021. doi: 10.3389/fimmu.2022.945021
119. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: Implications for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089
120. McGill JR, Lagassé HAD, Hernandez N, Hopkins L, Jankowski W, McCormick Q, et al. A structural homology approach to identify potential cross-reactive antibody responses following

- SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):11388. doi: 10.1038/s41598-022-15225-3
121. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
  122. Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova JL. Type I interferons and SARS-CoV-2: From cells to organisms. *Curr Opin Immunol.* 2022;74:172-182. doi: 10.1016/j.coi.2022.01.003
  123. Su HC, Jing H, Zhang Y, Casanova JL. Interfering with interferons: A critical mechanism for critical COVID-19 pneumonia. *Annu Rev Immunol.* 2023;41:561-585. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-050835
  124. Zhang Q, Bastard P; COVID Human Genetic Effort; Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature.* 2022;603(7902):587-598. doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
  125. Bastard P, Vazquez SE, Liu J, Laurie MT, Wang CY, Gervais A, et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. *Sci Immunol.* 2023;8(90):eabp8966. doi: 10.1126/sciimmunol.abp8966
  126. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon-alpha autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv.* 2020:2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
  127. Beydon M, Nicaise-Roland P, Mageau A, Farkh C, Daugas E, Descamps V, et al. Autoantibodies against IFN $\alpha$  in patients with systemic lupus erythematosus and susceptibility for infection: A retrospective case-control study. *Sci Rep.* 2022;12(1):11244. doi: 10.1038/s41598-022-15508-9
  128. Peluso MJ, Mitchell A, Wang CY, Takahashi S, Hoh R, Tai V, et al. Low prevalence of interferon  $\alpha$  autoantibodies in people experiencing symptoms of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) conditions, or long COVID. *J Infect Dis.* 2023;227(2):246-250. doi: 10.1093/infdis/jiac372
  129. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
  130. Wang EY, Dai Y, Rosen CE, Schmitt MM, Dong MX, Ferré EMN, et al. High-throughput identification of autoantibodies that target the human exoproteome. *Cell Rep Methods.* 2022;2(2):100172. doi: 10.1016/j.crmeth.2022.100172
  131. Lichtenstein B, Zheng Y, Gjertson D, Ferbas KG, Rimoin AW, Yang OO, et al. Vascular and non-HLA autoantibody profiles in hospitalized patients with COVID-19. *Front Immunol.* 2023;14:1197326. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197326
  132. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004. (In Russ.)].
  133. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-2021. doi: 10.1056/NEJMra1705454
  134. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562-572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945
  135. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol.* 2022;13:972012. doi: 10.3389/fimmu.2022.972012
  136. Shi H, Zuo Y, Navaz S, Harbaugh A, Hoy CK, Gandhi AA, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1132-1138. doi: 10.1002/art.42094
  137. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
  138. Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Antibodies against platelet factor 4 and their associated pathologies: From HIT/HITT to spontaneous HIT-like syndrome, to COVID-19, to VITT/TTS. *Antibodies (Basel).* 2022;11(1):7. doi: 10.3390/antib11010007.
  139. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Pedrosa D, Canisius A, Sprinzel MF, Falter T, et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2335-2347. doi: 10.1111/jth.15455
  140. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, Miao QR, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2100918. doi: 10.1183/13993003.00918-2021
  141. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *RMD Open.* 2021;7(2):e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580
  142. Butt A, Erkan D, Lee AI. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022;35(3):101402. doi: 10.1016/j.beha.2022.101402
  143. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid antibodies and COVID-19 thrombotic vasculopathy: One swallow does not make a summer. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1105-1107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220520
  144. Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. COVID-19 and antiphospholipid antibodies: Time for a reality check? *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(1):72-92. doi: 10.1055/s-0041-1728832
  145. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2022;21(12):103206. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103206
  146. Mendel A, Fritzier MJ, St-Pierre Y, Rauch J, Bernatsky S, Vinet É. Outcomes associated with antiphospholipid antibodies in COVID-19: A prospective cohort study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(1):100041. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100041
  147. Weiss R, Bushi D, Mindel E, Bitton A, Diesendruck Y, Gera O, et al. Autoantibodies to annexin A2 and cerebral thrombosis: Insights from a mouse model. *Lupus.* 2021;30(5):775-784. doi: 10.1177/0961203321992117
  148. Benjamin LA, Paterson RW, Moll R, Pericleous C, Brown R, Mehta PR, et al.; UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study. *EclinicalMedicine.* 2021;39:101070. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101070
  149. Alijotas-Reig J, Anunciación-Llunell A, Morales-Pérez S, Trapé J, Esteve-Valverde E, Miro-Mur F. Thrombosis and hyperinflammation in COVID-19 acute phase are related to anti-phosphatidylserine and anti-phosphatidylinositol antibody positivity. *Biomedicine.* 2023;11(8):2301. doi: 10.3390/biomedicine11082301
  150. Doevelaar AAN, Bachmann M, Hölzer B, Seibert FS, Rohn BJ, Witzke O, et al. Generation of inhibitory autoantibodies to ADAMTS13 in coronavirus disease 2019. *medRxiv.* 2021.03.18.21253869. doi: 10.1101/2021.03.18.21253869
  151. Yun J, Gu J, Kim HK. Double positivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies enhances both thrombosis and positivity of anti-ADAMTS13 antibody. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(4):1133-1136. doi: 10.1007/s11239-021-02406-6
  152. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P, Studt JD, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1294-1298. doi: 10.1111/jth.15262
  153. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
  154. Woodruff MC, Ramonell RP, Haddad NS, Anam FA, Rudolph ME, Walker TA, et al. Dysregulated naive B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19. *Nature.* 2022;611(7934):139-147. doi: 10.1038/s41586-022-05273-0
  155. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, Argyropoulos KV, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease

- severity in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
156. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Sesing Lenz J, Hsu E, Schurr E, et al. Cell-free DNA tissues of origin by methylation profiling reveals significant cell, tissue, and organ-specific injury related to COVID-19 severity. *Med*. 2021;2(4):411-422.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.01.001
  157. Etter MM, Martins TA, Kulsvehagen L, Pössnecker E, Duchemin W, Hogan S, et al. Severe neuro-COVID is associated with peripheral immune signatures, autoimmunity and neurodegeneration: A prospective cross-sectional study. *Nat Commun*. 2022;13(1):6777. doi: 10.1038/s41467-022-34068-0
  158. Basic-Jukic N, Pavlisa G, Sremec NT, Juric I, Ledenko R, Rogic D, et al. Autoantibodies in COVID-19, a possible role in the pathogenesis of the disease. *Ther Apher Dial*. 2023;27(5):882-889. doi: 10.1111/1744-9987.14004
  159. Park SH, Suh JW, Yang KS, Kim JY, Kim SB, Sohn JW, et al. Clinical significance of antinuclear antibody positivity in patients with severe coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med*. 2023;38(3):417-426. doi: 10.3904/kjim.2022.352
  160. García-Abellán J, Fernández M, Padilla S, García JA, Agulló V, Lozano V, et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol*. 2022;13:920627. doi: 10.3389/fimmu.2022.920627
  161. Richter AG, Shields AM, Karim A, Birch D, Faustini SE, Steadman L, et al. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(2):99-105. doi: 10.1111/cei.13623
  162. Sacchi MC, Pelazza C, Bertolotti M, Agatea L, De Gaspari P, Tamiasso S, et al. The onset of *de novo* autoantibodies in healthcare workers after mRNA based anti-SARS-CoV-2 vaccines: A single centre prospective follow-up study. *Autoimmunity*. 2023;56(1):2229072. doi: 10.1080/08916934.2023.2229072
  163. Zhang W, Tao Y, Zhu Y, Zheng Q, Hu F, Zhu W, et al. Effect of serum autoantibodies on the COVID-19 patient's prognosis. *Front Microbiol*. 2023;14:1259960. doi: 10.3389/fmicb.2023.1259960
  164. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: What can we learn for better care? *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001618. doi: 10.1183/13993003.01618-2020
  165. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation. *Trends Microbiol*. 2019;27(1):75-85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007
  166. Wang G, Wang Q, Wang Y, Liu C, Wang L, Chen H, et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Immunol*. 2021;12:791348. doi: 10.3389/fimmu.2021.791348
  167. Gonzalez D, Gupta L, Murthy V, Gonzalez EB, Williamson KA, Makol A, et al. Anti-MDA5 dermatomyositis after COVID-19 vaccination: A case-based review. *Rheumatol Int*. 2022;42(9):1629-1641. doi: 10.1007/s00296-022-05149-6
  168. Woodruff MC, Bonham KS, Anam FA, Walker TA, Faliti CE, Ishii Y, et al. Chronic inflammation, neutrophil activity, and autoreactivity splits long COVID. *Nat Commun*. 2023;14(1):4201. doi: 10.1038/s41467-023-40012-7
  169. Lingel H, Meltendorf S, Billung U, Thurm C, Vogel K, Majer C, et al. Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-infected individuals. *J Autoimmun*. 2021;122:102682. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102682
  170. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
  171. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
  172. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022
  173. Fonseca DLM, Filgueiras IS, Marques AHC, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Severe COVID-19 patients exhibit elevated levels of autoantibodies targeting cardiolipin and platelet glycoprotein with age: A systems biology approach. *NPJ Aging*. 2023;9(1):21. doi: 10.1038/s41514-023-00118-0
  174. Baiocchi GC, Vojdani A, Rosenberg AZ, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Autoantibodies linked to autoimmune diseases associate with COVID-19 outcomes. *medRxiv*. 2022.02.17.22271057. doi: 10.1101/2022.02.17.22271057
  175. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: A systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10334):1469-1488. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02867-1
  176. Müller L, Di Benedetto S. From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammation, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2023;14:1298004. doi: 10.3389/fimmu.2023.1298004
  177. Arvey A, Rowe M, Legutki JB, An G, Gollapudi A, Lei A, et al. Age-associated changes in the circulating human antibody repertoire are upregulated in autoimmunity. *Immun Ageing*. 2020;17:28. doi: 10.1186/s12979-020-00193-x
  178. Baiocchi GC, Vojdani A, Rosenberg AZ, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Cross-sectional analysis reveals autoantibody signatures associated with COVID-19 severity. *J Med Virol*. 2023;95(2):e28538. doi: 10.1002/jmv.28538
  179. Henry BM, Vixte J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
  180. Rodriguez-Perez AI, Labandeira CM, Pedrosa MA, Valenzuela R, Suarez-Quintanilla JA, Cortes-Ayaso M, et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. *J Autoimmun*. 2021;122:102683. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102683
  181. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambraño MI, Leonard EK, Spangler JB, et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI Insight*. 2022;7(9):e158362. doi: 10.1172/jci.insight.158362
  182. Miedema J, Schreurs M, van der Sar-van der Brugge S, Paats M, Baart S, Bakker M, et al. Antibodies against angiotensin II receptor type 1 and endothelin A receptor are associated with an unfavorable COVID19 disease course. *Front Immunol*. 2021;12:684142. doi: 10.3389/fimmu.2021.684142
  183. Briquez PS, Rouhani SJ, Yu J, Pyzer AR, Trujillo J, Dugan HL, et al. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabn3777. doi: 10.1126/sciadv.abn3777
  184. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Baiocchi GC, et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun*. 2022;13(1):1220. doi: 10.1038/s41467-022-28905-5
  185. Sinnberg T, Lichtensteiger C, Ali OH, Pop OT, Jochum AK, Risch L, et al. Pulmonary surfactant proteins are inhibited by immunoglobulin A autoantibodies in severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):38-49. doi: 10.1164/rccm.202201-0011OC
  186. Muri J, Cecchinato V, Cavalli A, Shanbhag AA, Matkovic M, Biggiogero M, et al. Autoantibodies against chemokines post-SARS-CoV-2 infection correlate with disease course. *Nat Immunol*. 2023;24(4):604-611. doi: 10.1038/s41590-023-01445-w
  187. Thurner L, Fadle N, Bewarder M, Kos I, Regitz E, Cetin O, et al. Autoantibodies against progranulin and IL-1 receptor antagonist

- due to immunogenic posttranslational isoforms contribute to hyperinflammation in critically ill COVID-19. *bioRxiv*. 2021.04.23.441188. doi: 10.1101/2021.04.23.441188
188. Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, Fadle N, Kheiroddin P. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(5):e329-e337. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9
  189. Potere N, Garrad E, Kanthi Y, Di Nisio M, Kaplanski G, Bonaventura A, et al. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. *Cardiovasc Res*. 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084
  190. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. *Cytokine*. 2018;101:48-55. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.007
  191. Klemm P, Assmann G, Preuss KD, Fadle N, Regitz E, Martin T, et al. Progranulin autoantibodies in systemic sclerosis and autoimmune connective tissue disorders: A preliminary study. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(4):271-275. doi: 10.1002/iid3.270
  192. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-175. doi: 10.1038/nri3399
  193. Li J, Zhang K, Zhang Y, Gu Z, Huang C. Neutrophils in COVID-19: Recent insights and advances. *Virol J*. 2023;20(1):169. doi: 10.1186/s12985-023-02116-w
  194. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
  195. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513-530 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
  196. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
  197. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130(11):6151-6157. doi: 10.1172/JCI141374
  198. Krinsky N, Sizikov S, Nissim S, Dror A, Sas A, Prinz H, et al. NETosis induction reflects COVID-19 severity and long COVID: Insights from a 2-center patient cohort study in Israel. *J Thromb Haemost*. 2023;21(9):2569-2584. doi: 10.1016/j.jtha.2023.02.033
  199. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
  200. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for clinical trials and InternatiOnal Networking Clinical Database and Repository. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(8):1407-1414. doi: 10.1002/art.42489
  201. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2130-2135. doi: 10.1002/art.41460
  202. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(11):2990-3003. doi: 10.1002/art.39247
  203. Bertin D, Brodovitch A, Lopez A, Arcani R, Thomas GM, Bezi-ane A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies associate with circulating extracellular DNA in severe COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):12523. doi: 10.1038/s41598-022-15969-y
  204. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
  205. Zha C, Zhang W, Gao F, Xu J, Jia R, Cai J, et al. Anti-β<sub>2</sub>GPI/β<sub>2</sub>GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation. *Neuropharmacology*. 2018;138:140-150. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.001
  206. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: Novel markers for the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(8):1331-1333. doi: 10.1002/art.42548
  207. Zelek WM, Harrison RA. Complement and COVID-19: Three years on, what we know, what we don't know, and what we ought to know. *Immunobiology*. 2023;228(3):152393. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152393
  208. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):538-547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
  209. Rawish E, Sauter M, Sauter R, Nording H, Langer HF. Complement, inflammation and thrombosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178(14):2892-2904. doi: 10.1111/bph.15476
  210. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev*. 2017;31(4):213-223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003
  211. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jenum S, Holten AR, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(40):25018-25025. doi: 10.1073/pnas.2010540117
  212. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun*. 2021;116:102560. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102560
  213. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6):1488-1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644
  214. Perez-Diez A, Liu X, Calderon S, Bennett A, Kisco A, et al. Prevalence and complement activation of anti-lymphocyte IgM antibodies in hospitalized COVID-19 patients. *J Immunol*. 2023;210(Suppl 1):75.26. doi: 10.4049/jimmunol.210.Suppl.7526
  215. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863
  216. Ghanbari EP, Jakobs K, Puccini M, Reinshagen L, Friebel J, Haghikia A, et al. The role of NETosis and complement activation in COVID-19-associated coagulopathies. *Biomedicines*. 2023;11(5):1371. doi: 10.3390/biomedicines11051371
  217. Kolb P, Giese S, Voll RE, Hengel H, Falcone V. Immune complexes as culprits of immunopathology in severe COVID-19. *Med Microbiol Immunol*. 2023;212(2):185-191. doi: 10.1007/s00430-022-00743-8
  218. Perdomo J, Leung HHL. Immune thrombosis: Exploring the significance of immune complexes and NETosis. *Biology*. 2023;12(10):1332. doi: 10.3390/biology12101332
  219. Ankerhold J, Giese S, Kolb P, Maul-Pavicic A, Voll RE, Göp-ert N, et al. Circulating multimeric immune complexes contribute to immunopathology in COVID-19. *Nat Commun*. 2022;13(1):5654. doi: 10.1038/s41467-022-32867-z
  220. Petrović T, Vijay A, Vučković F, Trbojević-Akmačić I, Olliv-ere BJ, Marjanović D, et al. IgG N-glycome changes during the course of severe COVID-19: An observational study. *EBio-Medicine*. 2022;81:104101. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104101

221. Vučković F, Krištić J, Gudelj I, Teruel M, Keser T, Pezer M, et al. Association of systemic lupus erythematosus with decreased immunosuppressive potential of the IgG glycome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2978-2989. doi: 10.1002/art.39273
222. Ramos-Martínez I, Ramos-Martínez E, Cerbón M, Pérez-Torres A, Pérez-Campos Mayoral L, Hernández-Huerta MT, et al. The role of B cell and T cell glycosylation in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):863. doi: 10.3390/ijms24010863
223. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
224. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
225. 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
226. Murakami N, Hayden R, Hills T, Al-Samkari H, Casey J, Del Sorbo L, et al. Therapeutic advances in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(1):38-52. doi: 10.1038/s41581-022-00642-4
227. Zhang W, Qin C, Fei Y, Shen M, Zhou Y, Zhang Y, et al. Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update. *Clin Immunol.* 2022;239:109022. doi: 10.1016/j.clim.2022.109022
228. Chee YJ, Fan BE, Young BE, Dalan R, Lye DC. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28289. doi: 10.1002/jmv.28289
229. Lopes LA, Agrawal DK. Thromboembolism in the complications of long COVID-19. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2023;7(2):123-128. doi: 10.26502/fccm.92920317
230. Nicolai L, Kaiser R, Stark K. Thromboinflammation in long COVID – The elusive key to postinfection sequelae? *J Thromb Haemost.* 2023;21(8):2020-2031. doi: 10.1016/j.jtha.2023.04.039
231. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The nature of thrombotic sequelae determines the necessity of early anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:861703. doi: 10.3389/fcimb.2022.861703
232. Xiang M, Jing H, Wang C, Novakovic VA, Shi J. Persistent lung injury and prothrombotic state in long COVID. *Front Immunol.* 2022;13:862522. doi: 10.3389/fimmu.2022.862522
233. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJM, Camici GG, Martins PDC, et al. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119(2):336-356. doi: 10.1093/cvr/cvac115
234. Eberhardt N, Noval MG, Kaur R, Amadori L, Gildea M, Sajja S, et al. SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2(10):899-916. doi: 10.1038/s44161-023-00336-5
235. Xiang M, Wu X, Jing H, Novakovic VA, Shi J. The intersection of obesity and (long) COVID-19: Hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1062491. doi: 10.3389/fcvm.2023.1062491
236. Baimukhamedov C, Botabekova A, Lessova Z, Abshenov B, Kurmanali N. Osteonecrosis amid the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1377-1378. doi: 10.1007/s00296-023-05332-3
237. Schrezenmeier E, Dömer T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-66. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
238. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: Overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
239. Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: Repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106028. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106028
240. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ.* 2023;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717
241. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
242. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1927-1929. doi: 10.1111/jth.12363. PMID: 23902281
243. Schreiber K, Breen K, Parmar K, Rand JH, Wu X-X, Hunt BJ. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):120-124. doi: 10.1093/rheumatology/kex378
244. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017;65(1):17-24. doi: 10.1007/s12026-016-8812-z
245. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4):102491. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102491
246. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, Cuadrado MJ, et al.; APS ACTION. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus.* 2018;27(3):399-406. doi: 10.1177/0961203317724219
247. Chighizola CB, Willis R, Maioli G, Sciascia S, Andreoli L, Amengual O, et al. Deciphering the clinical significance of longitudinal antiphospholipid antibody titers. *Autoimmun Rev.* 2024;23(3):103510. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103510
248. Infante M, Ricordi C, Fabbri A. Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes: Risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic. *J Diabetes.* 2020;12(9):659-667. doi: 10.1111/1753-0407.13053
249. Wondafrash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, Tsige AG, Adamu BA, Zewdie KA. Potential effect of hydroxychloroquine in diabetes mellitus: A systematic review on preclinical and clinical trial studies. *J Diabetes Res.* 2020;2020:5214751. doi: 10.1155/2020/5214751
250. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183-190. [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
251. Casey A, Quinn S, McAdam B, Kennedy M, Sheahan R. Colchicine-regeneration of an old drug. *Ir J Med Sci.* 2023;192(1):115-123. doi: 10.1007/s11845-022-02938-7
252. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Tangianu F, Abbate A, Dentali F. Colchicine for COVID-19: targeting NLRP3 inflam-

- masome to blunt hyperinflammation. *Inflamm Res*. 2022;71(3):293-307. doi: 10.1007/s00011-022-01540-y
253. Drosos AA, Pelechas E, Drossou V, Voulgari PV. Colchicine against SARS-CoV-2 infection: What is the evidence? *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):379-389. doi: 10.1007/s40744-022-00425-0
  254. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(7):648-660. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.055
  255. Ebrahimi F, Hirt J, Schönenberger C, Ewald H, Briel M, Janiaud P, et al. Colchicine for the secondary prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2023(8):CD014808. doi: 10.1002/14651858.CD014808
  256. Li W, Lin A, Hutton M, Dhaliwal H, Nadel J, Rodor J. Colchicine promotes atherosclerotic plaque stability independently of inflammation. *bioRxiv*. 2023.10.03.560632. doi: 10.1101/2023.10.03.560632
  257. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in cardiovascular disease: In-depth review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056171
  258. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, Imazio M, Klein AL. Pericardial diseases in COVID19: a contemporary review. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):90. doi: 10.1007/s11886-021-01519-x
  259. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
  260. Dini FL, Baldini U, Bytyci I, Pugliese NR, Bajraktari G, Henein MY. Acute pericarditis as a major clinical manifestation of long COVID-19 syndrome. *Int J Cardiol*. 2023;374:129-134. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.019
  261. Di Dedda EA, Barison A, Aquaro GD, Ismail TF, Hua A, Mantini C, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: A multicenter collection of 27 cases. *Eur Radiol*. 2022;32(7):4352-4360. doi: 10.1007/s00330-022-08566-0
  262. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lane DA, Lip GYH. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(11):e13679. doi: 10.1111/eci.13679
  263. Gao J, Feng L, Li Y, Lowe S, Guo Z, Bentley R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or pericarditis. *Am J Prev Med*. 2023;64(2):275-284. doi: 10.1016/j.amepre.2022.09.002
  264. Li P, Shi A, Lu X, Li C, Cai P, Teng C, et al. Incidence and impact of acute pericarditis in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(20):e028970. doi: 10.1161/JAHA.122.028970
  265. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
  266. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-2760. doi: 10.1093/eurheartj/ehab221
  267. Yeh JJ, Hung TW, Lin CL, Chen TT, Liw PX, Yu YL, et al. Colchicine is a weapon for managing the heart disease among interstitial lung disease with viral infection: Have we found the Holy Grail? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925211. doi: 10.3389/fcvm.2022.925211
  268. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What have we learned? *BioDrugs*. 2024;38:61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1
  269. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: From rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323-348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458
  270. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *Rheumatology*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
  271. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): Фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
  272. Nasonov E, Samsonov M. The role of interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
  273. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
  274. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023;12(1):43. doi: 10.1186/s40249-023-01086-z
  275. Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, He D, Tebbutt SJ. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: A scoping review. *EBioMedicine*. 2023;91:104552. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104552
  276. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, et al. The IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med*. 2022;3(6):100663. doi: 10.1016/j.xcrmm.2022.100663
  277. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210-216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
  278. 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.
  279. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
  280. Atzeni F, Nucera V, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Bonitta G. IL-6 Involvement in pain, fatigue and mood disorders in rheumatoid arthritis and the effects of IL-6 inhibitor sarilumab. *Pharmacol Res*. 2019;149:104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402
  281. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: An emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):141. doi: 10.1186/s12974-016-0607-6
  282. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105295. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295
  283. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):761-775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8

284. Visvabharathy L, Orban ZS, Koralnik IJ. Case report: Treatment of long COVID with a SARS-CoV-2 antiviral and IL-6 blockade in a patient with rheumatoid arthritis and SARS-CoV-2 antigen persistence. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1003103. doi: 10.3389/fmed.2022.1003103
285. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58-68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
286. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, et al. Interleukin-6: A novel target for cardio-cerebrovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. doi: 10.3389/fphar.2021.745061
287. Libby P. Targeting inflammatory pathways in cardiovascular disease: The inflammasome, interleukin-1, interleukin-6 and beyond. *Cells*. 2021;10(4):951. doi: 10.3390/cells10040951
288. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.319077
289. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1
290. Wada Y, Jensen C, Meyer ASP, Zonoozi AAM, Honda H. Efficacy and safety of interleukin-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high risk of atherosclerotic events in Japan (RESCUE-2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Cardiol*. 2023;82(4):279-285. doi: 10.1016/j.jcc.2023.05.006
291. Toraldo DM, Satriano F, Rollo R, Verdastro G, Imbriani G, Rizzo E, et al. COVID-19 IgG/IgM patterns, early IL-6 elevation and long-term radiological sequelae in 75 patients hospitalized due to interstitial pneumonia followed up from 3 to 12 months. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262911. doi: 10.1371/journal.pone.0262911
292. Lee JH, Jang JH, Park JH, Jang HJ, Park CS, Lee S, et al. The role of interleukin-6 as a prognostic biomarker for predicting acute exacerbation in interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255365. doi: 10.1371/journal.pone.0255365
293. Ma C, Meng K, Shi S, Zhao T, Chen S, Zhou X, et al. Clinical significance of interleukin-6, total bilirubin, CD3 + CD4 + T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A cross-sectional study. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):393. doi: 10.1186/s40001-023-01384-0
294. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
295. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-Interstitial lung disease: Open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):674-684. doi: 10.1164/rccm.202103-0714OC
296. Cutolo M, Smith V, Paolino S, Gotelli E. Involvement of the secosteroid vitamin D in autoimmune rheumatic diseases and COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(5):265-287. doi: 10.1038/s41584-023-00944-2
297. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematipitiya C, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1484-1502. doi: 10.1210/clinem/dgab892
298. Oristrell J, Oliva JC, Subirana I, Casado E, Domínguez D, Tolo-ba A, et al. Association of calcitriol supplementation with reduced COVID-19 mortality in patients with chronic kidney disease: A population-based study. *Biomedicines*. 2021;9(5):509. doi: 10.3390/biomedicines9050509
299. Villasis-Keever MA, López-Alarcón MG, Miranda-Navales G, Zurita-Cruz JN, Barrada-Vázquez AS, González-Ibarra J, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent COVID-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res*. 2022;53(4):423-430. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.04.003
300. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452
301. Achleitner M, Steenblock C, Dänhardt J, Jarzebska N, Kar-dashi R, Kanczkowski W, et al. Clinical improvement of Long-COVID is associated with reduction in autoantibodies, lipids, and inflammation following therapeutic apheresis. *Mol Psychiatry*. 2023;28(7):2872-2877. doi: 10.1038/s41380-023-02084-1
302. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(1):E1-E16. doi: 10.1002/art.42372
303. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Карате-ев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
304. van Sleen Y, van der Geest KSM, Huckriede ALW, van Baarle D, Brouwer E. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(9):560-575. doi: 10.1038/s41584-023-00992-8
305. Hansen N. Psychiatric symptoms in acute and persisting forms of COVID-19 associated with neural autoantibodies. *Antibodies (Basel)*. 2023;12(3):49. doi: 10.3390/antib12030049
306. Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L, Skrzypczyk S, Hogeweg M, Bertram S, et al. Severity of neurological long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoregulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103445. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103445
307. Feng A, Yang EY, Moore AR, Dhingra S, Chang SE, Yin X, et al. Autoantibodies are highly prevalent in non-SARS-CoV-2 respiratory infections and critical illness. *JCI Insight*. 2023;8(3):e163150. doi: 10.1172/jci.insight.163150
308. Bodansky A, Wang CY, Saxena A, Mitchell A, Kung AF, Takahashi S, et al. Autoantigen profiling reveals a shared post-COVID signature in fully recovered and long COVID patients. *JCI Insight*. 2023;8(11):e169515. doi: 10.1172/jci.insight.169515
309. Jiang W, Johnson D, Adekunle R, Heather H, Xu W, Cong X, et al. COVID-19 is associated with bystander polyclonal autoreactive B cell activation as reflected by a broad autoantibody production, but none is linked to disease severity. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28134. doi: 10.1002/jmv.28134
310. Lebedin M, García CV, Spatt L, Ratswohl C, Thibeault C, Ostendorf L, et al. Discriminating promiscuous from target-specific autoantibodies in COVID-19. *Eur J Immunol*. 2023;53(5):e2250210. doi: 10.1002/eji.202250210
311. Skevaki C, Wesemann DR. Antibody repertoire and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):898-900. doi: 10.1016/j.jaci.2023.0

312. Carlton LH, McGregor R, Moreland NJ. Human antibody profiling technologies for autoimmune disease. *Immunol Res.* 2023;71(4):516-527. doi: 10.1007/s12026-023-09362-8
313. Bordeaux J, Welsh A, Agarwal S, Killiam E, Baquero M, Hanna J, et al. Antibody validation. *Biotechniques.* 2010;48(3):197-209. doi: 10.2144/000113382
314. Sack U, Bossuyt X, Andreeva H, Antal-Szalmás P, Bizzaro N, Bogdanos D, et al.; European Autoimmunity Standardisation Initiative. Quality and best practice in medical laboratories: Specific requests for autoimmunity testing. *Auto Immun Highlights.* 2020;11(1):12. doi: 10.1186/s13317-020-00134-0
315. Fritzler MJ, Choi MY, Satoh M, Mahler M. Autoantibody discovery, assay development and adoption: Death valley, the sea of survival and beyond. *Front Immunol.* 2021;12:679613. doi: 10.3389/fimmu.2021.679613
316. Treger RS, Fink SL. Beyond titer: Expanding the scope of clinical autoantibody testing. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):99-113. doi: 10.1093/jalm/jfab123
317. Seeling M, Brückner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: Sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(10):621-630. doi: 10.1038/nrrheum.2017.146
318. Simpson S, Kaufmann MC, Glozman V, Chakrabarti A. Disease X: Accelerating the development of medical countermeasures for the next pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):e108-e115. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30123-7

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

# Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

С.К. Соловьев<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2</sup>, Е.А. Асеева<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>3</sup>, Н.Ю. Никишина<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,4</sup>

Волчаночный нефрит (ВН) по праву считается одним из наиболее частых среди тяжелых проявлений системной красной волчанки (СКВ); различные его клинические признаки встречаются не менее чем у 50% больных СКВ как в дебюте, так и на различных сроках болезни, а развитие ВН считается одним из наиболее важных предикторов смертности при СКВ. Среди различных его вариантов преобладает диффузный пролиферативный ВН с клинико-морфологическими признаками прогрессирования и быстрым развитием терминальной почечной недостаточности. Диагноз СКВ устанавливается на основании диагностических классификационных критериев Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г. Для подтверждения диагноза, оценки прогноза и выбора тактики лечения заболевания всем пациентам при отсутствии противопоказаний необходимо проведение биопсии почки. Помимо ВН, в спектр ассоциированных с СКВ вариантов поражения почек входят сосудистая патология, представленная тромботической микроангиопатией, волчаночной васкулопатией или васкулитом, тубулоинтерстициальное повреждение и волчаночная подоцитопатия.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит

**Для цитирования:** Соловьев СК, Козловская НЛ, Асеева ЕА, Баранов АА, Никишина НЮ, Насонов ЕЛ. Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):55–64.

## LUPUS NEPHRITIS – MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND THERAPY. PART I

Sergey K. Solovyev<sup>1</sup>, Natalia L. Kozlovskaya<sup>2</sup>, Elena A. Aseeva<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>3</sup>, Nina Yu. Nikishina<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,4</sup>

Lupus nephritis (LN) is considered to be one of the most frequent severe manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE), its various colonic manifestations occur in at least 50% of SLE patients, both at the onset and at various stages of the disease, and develop LN is considered one of the most important predictors of mortality in SLE. The structure of nephritis is dominated by diffuse proliferative LN with clinical and morphological signs of progression and the rapid development of terminal renal failure. SLE is diagnosed based on the 2019 EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) diagnostic classification criteria. To confirm the diagnosis, evaluate the prognosis, and choose the tactics of treating the disease, all patients in the absence of contraindications require a kidney biopsy. In addition to LN, the spectrum of SLE-associated renal lesions includes vascular pathology represented by thrombotic microangiopathy, lupus vasculopathy or vasculitis, tubulointerstitial injury, and lupus podocytopeny.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis

**For citation:** Solovyev SK, Kozlovskaya NL, Aseeva EA, Baranov AA, Nikishina NYu, Nasonov EL. Lupus nephritis – modern aspects of diagnosis and therapy. Part I. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):55–64 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-55-64

### Актуальность проблемы

Волчаночный нефрит (ВН) представляет собой иммунокомплексный гломерулонефрит (ГН), обусловленный отложением широко спектра иммунных комплексов в мезангии клубочков, субэндотелиально и субэпителиально. ВН по праву считается одним из наиболее частых среди тяжелых проявлений системной красной волчанки (СКВ), различные его клинические признаки встречаются не менее чем у 50% больных СКВ как в дебюте, так и на различных сроках болезни [1–5]. В 70–80-х годах XX века благодаря широкому внедрению в клиническую практику методов инициальной и поддерживающей терапии, а также ранней диагностики с использованием биопсии почки отмечено почти двукратное увеличение продолжительности жизни

пациентов с ВН [2]. Однако в последующие три десятилетия более благоприятных результатов добиться не удалось, и частота прогрессирующего течения ВН с развитием терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) достигает 50% [6–10]. В настоящее время он считается одним из наиболее важных предикторов смертности при СКВ [1, 6, 7], хотя сам по себе ВН уже не является основной причиной смерти, как было когда-то.

### Эпидемиология

Наиболее часто ВН наблюдается у представителей определенных этнических групп, таких как афроамериканцы (70%) и азиаты (82%), причем как у взрослых, так и у детей [11, 12]. У афроамериканцев распространенность

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

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

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

**Контакты:** Соловьев Сергей Константинович, [sksoloviev@mail.ru](mailto:sksoloviev@mail.ru)

**Contacts:** Sergey Solovyev, [sksoloviev@mail.ru](mailto:sksoloviev@mail.ru)

Поступила 12.07.2023

Принята 12.01.2024

ВН в несколько раз выше, чем у белых (116,1 против 34,8 на 100 000 человек). Следует отметить, что почечная недостаточность, прогрессирующая до терминальной стадии ХБП, развивается у большей доли чернокожих больных СКВ (40,5% и 15,3%) по сравнению с белыми (18,8% и 4,5%) [13]. Дополнительным доказательством значительной диспропорции в распространенности ВН среди представителей различных рас служат данные национальной когорты пациентов, зарегистрированных с 2000 по 2004 г. в программе Medicaid, государственном медицинском страховании США. Так, по сравнению с белыми показатели заболеваемости ВН у чернокожих оказались выше в 3,8 раза, у азиатов – в 3,7 раза, у американских аборигенов – в 2,3 раза, у латиноамериканцев – в 1,9 раза. Было показано, что у афроамериканских и латиноамериканских пациентов с СКВ по сравнению с белыми ВН развивается в более молодом возрасте; среди его вариантов преобладает диффузный пролиферативный ВН с клинико-морфологическими признаками прогрессирования и быстрым развитием терминальной почечной недостаточности, а нередко и летального исхода [14–17]. Это объясняется как генетической предрасположенностью, так и преобладанием среди афроамериканских пациентов с СКВ больных, позитивных по антителам к SS-A/Ro, к Sm-антигену и рибонуклеопротеину, ассоциированным с развитием ВН [18, 19]. ВН чаще развивается у пациентов с дебютом СКВ в возрасте до 18 лет, чем у лиц с более поздним началом заболевания (примерно в 37% и 20% случаев соответственно) [20]. Как и у взрослых, СКВ в детском возрасте чаще встречается у девочек, в то время как частота ВН выше у мальчиков и детей небелой расы [20, 21]. В ряде исследований приводятся убедительные данные о большей распространенности и тяжести ВН у пациентов с СКВ, проживающих в более бедных и отдаленных от квалифицированной медицинской помощи регионах, в частности в США [22, 23]

### Диагноз волчаночного нефрита

Диагноз СКВ устанавливается на основании диагностических классификационных критериев EULAR/ACR 2019 г. [24]. В соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению волчаночного нефрита KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России, диагностика ВН основывается на выявлении сочетания клинических признаков поражения почек, экстраренальных клинических проявлений, иммунологических признаков СКВ, данных морфологического исследования почечной ткани [25–27]. Как правило,

ВН возникает у пациентов с развернутой клинической картиной СКВ и высокой иммунологической активностью, хотя в некоторых случаях поражение почек может быть единственным проявлением заболевания – так называемая нефритическая маска СКВ [28–30]. Основными клинико-лабораторными критериями для постановки диагноза ВН являются наличие протеинурии  $\geq 0,5$  г, эритроцитурии или лейкоцитурии при отсутствии признаков инфекции. Однако помимо ВН, этим критериям могут соответствовать и другие виды поражения почек, возможные у пациентов с СКВ: волчаночная подоцитопатия, тубуло-интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия. Клинические же проявления ВН не ограничиваются перечисленными признаками и включают нефротический синдром (НС), артериальную гипертонию, быстро прогрессирующее нарушение функции почек и почечную недостаточность, а также канальцевые нарушения. Всем пациентам с подозрением на ВН при отсутствии противопоказаний необходимо выполнять биопсию почки с последующим гистологическим исследованием биоптата для подтверждения диагноза, оценки прогноза и выбора тактики лечения заболевания [24, 31]. При клиническом подозрении на ВН биопсия почки имеет важное значение не только для определения класса ВН, но и для исключения заболеваний, имитирующих его, таких как нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом (АФС), IgA-нефропатия, гипертонический нефросклероз, диабетическая нефропатия и подоцитопатии (болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз) [32, 33]. Диагностика ВН при СКВ приобрела особое значение в последней версии классификационных критериев СКВ, согласно которым наличие иммунокомплексного нефрита и позитивности по антинуклеарному фактору (АНФ) достаточно для подтверждения диагноза [34]. Более того, всесторонняя оценка биоптата почки может помочь клиницистам в выборе наиболее подходящей терапевтической стратегии [35]. Порог протеинурии для выполнения биопсии почки до настоящего времени не определен, но когда она стабильно сохраняется на уровне 500 мг/24 ч или превышает его, а также при отношении содержания белка к уровню креатинина в разовой пробе мочи (UPCR, urine protein-creatinine ratio)  $> 500$  мг/г (50 мг/ммоль) при значимом нарушении функции почек или выявлении активного мочевого осадка выполнение биопсии почки, безусловно, целесообразно. Адекватный образец биопсийного материала должен содержать не менее 10 клубочков и одну артерию, а анализ биоптата должен выполняться с помощью световой микроскопии и иммуноморфологического исследования. При подозрении

на волчаночную подоцитопатию следует предусмотреть возможность выполнения электронно-микроскопического исследования [36]. Повторная биопсия может быть информативной при наличии почечной недостаточности, резистентности к лечению, ухудшении почечной функции, стойкой протеинурии или гематурии либо для исключения альтернативного диагноза, а также у пациентов с полным клиническим почечным ответом для стратификации риска рецидива и контроля за отменой иммуносупрессивной терапии [37, 38].

### Морфологическая классификация волчаночного нефрита

Впервые морфологическая классификация ВН была создана в 1974 г. и с тех пор неоднократно пересматривалась, получая уточнения и дополнения. Действующая в настоящее время классификация ВН, разработанная на основе предшествующих классификаций Международным обществом нефрологов и Обществом почечных патологов (ISN/RPS, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) в 2003 г., включает шесть классов изменений (табл. 1) [39].

Важными особенностями, помогающими морфологу отличать ВН от других иммунокомплексных ГН, служат выявляемые при иммунофлуоресцентной микроскопии

(ИФМ) одновременно депозиты ИК мезангиальной, субэндотелиальной и субэпителиальной локализации, но в первую очередь свечение в составе ИК не только IgG, но также IgA, IgM, C3, C1q – так называемый «full house»-паттерн иммунофлуоресценции. Клинические проявления ВН отличаются значительной вариабельностью, зависящей от класса гломерулярного повреждения, и в большинстве случаев коррелируют с морфологическими изменениями [40]. Так, при классе I клинические проявления, как правило, отсутствуют; при классе II представлены изолированным мочевым синдромом (микрогематурия, умеренная протеинурия) без нарушения функции почек. У пациентов с III или IV классами наблюдаются субнефротическая протеинурия и стойкая выраженная микрогематурия. НС, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев быстро нарастающая, характерны для класса IV. ВН V класса проявляется, как правило, НС, возможна микрогематурия. Почечная недостаточность обычно не наблюдается. При VI классе отмечаются почечная недостаточность и артериальная гипертензия, хотя умеренная протеинурия и микрогематурия могут сохраняться. При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся клинико-морфологические корреляции, ни один клинический или какой бы то ни было лабораторный признак не позволяет предсказать результаты гистологического исследования [41, 42].

**Таблица 1.** Клинико-морфологические ассоциации при поражении почек у больных системной красной волчанкой

Класс волчаночного нефрита по ISN/RPS 2003 [36]	Особенности морфологической картины	Клинические проявления
<b>I класс.</b> Минимальный мезангиальный ВН. При СМ клубочки выглядят неизмененными, но при ИФМ выявляются мезангиальные ИК	–	Как правило, отсутствуют
<b>II класс.</b> Мезангиальный пролиферативный ВН. При СМ: мезангиальная гиперклеточность разной степени выраженности и/или расширение мезангиального матрикса. При ИФМ: мезангиальные ИК. Возможны единичные субэпителиальные отложения ИК.	–	Представлены изолированным мочевым синдромом (микрогематурия, умеренная протеинурия) без нарушения функции почек
<b>III класс.</b> Очаговый ВН. При СМ: эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением <50% клубочков. Возможны сегментарный (поражение <50% сосудистого пучка) или глобальный (>50% сосудистого пучка) варианты ГН. При ИФМ выявляют субэндотелиальные ± мезангиальные депозиты ИК. Может быть активным (А) – и тогда называется пролиферативным ГН, хроническим (С) – склерозирующим, или сочетать морфологические признаки активности и хронизации (А+С).	Поражения могут быть активными, хроническими или иметь элементы того и другого	Наблюдаются субнефротическая протеинурия и стойкая выраженная микрогематурия; нефротический синдром, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев быстро нарастающая, характерные для класса IV.
<b>IV класс.</b> Диффузный ВН. При СМ: сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением ≥50% клубочков. При ИФМ: депозиты субэндотелиальных ± мезангиальных ИК. Аналогично классу III может быть активным (А), хроническим (С) или представлен сочетанием А+С.	Поражения могут быть активными, хроническими или иметь элементы того и другого	Наблюдаются субнефротическая протеинурия и стойкая выраженная микрогематурия; нефротический синдром, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев быстро нарастающая, характерные для класса IV.
<b>V класс.</b> Мембранозный ВН. При СМ: утолщение стенки капилляров клубочков. При ИФМ: множество субэпителиальных депозитов ИК. В ряде случаев при V классе ВН обнаруживают гистологические признаки III или IV классов ВН. Сочетание пролиферативных вариантов с мембранозным ВН обозначают как комбинированный ВН (классы V+III или V+IV).	–	Протеинурия, чаще нефротического уровня; возможна гематурия; обычно нет почечной недостаточности.
<b>VI класс.</b> Склерозирующий ВН. При световой микроскопии полностью склерозированы >90% клубочков. Определить исходный класс ВН не представляется возможным.	–	Отмечаются почечная недостаточность и артериальная гипертензия, хотя умеренная протеинурия и микрогематурия могут сохраняться. При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся клинико-морфологические корреляции, ни один клинический или какой бы то ни было лабораторный признак не может предсказать результаты гистологического исследования.

**Примечание:** ISN/RPS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; ВН – волчаночный нефрит; СМ – световая микроскопия; ИФМ – иммунофлуоресцентная микроскопия; ИК – иммунные комплексы; ГН – гломерулонефрит

Существующая морфологическая классификация ВН, к сожалению, не лишена недостатков. На них указывают опубликованные в 2019 г. результаты Согласительной конференции KDIGO по ведению гломерулярных болезней, отметившей, что классификация ISN/RPS 2003 не касается таких вариантов поражения почек при СКВ, как тубулоинтерстициальное повреждение, сосудистые повреждения, включая тромботическую микроангиопатию (ТМА) и почечный васкулит, а также волчаночную подоцитопатию [40]. Необходимо отметить, что в настоящее время группой представителей RPS (Renal Pathology Society) обсуждается проект следующего пересмотра морфологических определений в рамках различных классов ВН (включая характеристику признаков экстракапиллярного ГН – полулуний), индексов активности и хронизации [24].

### Волчаночная подоцитопатия

Помимо ВН, в спектр ассоциированных с СКВ вариантов поражения почек входят сосудистая патология, представленная ТМА, волчаночной васкулопатией или васкулитом, тубулоинтерстициальное повреждение и волчаночная подоцитопатия (ВП) [24, 36, 40]. В большинстве случаев они сочетаются с разными классами ВН, но могут наблюдаться и как изолированные формы. ВП при СКВ является наиболее редким вариантом поражения почек, в структуре которого на ее долю приходится лишь 0,6–1,5 % [42]. Первые сведения о ВП появились в конце XX – начале XXI века в виде описаний единичных случаев и малых серий наблюдений НС у пациентов с СКВ. Морфологическое исследование при СМ не выявляло у них пролиферативных изменений в клубочках или обнаруживало мезангиальные иммунные депозиты в сочетании с мезангиальной гиперклеточностью или без нее (I или II классы ВН по ISN/RPS 2003). При электронной микроскопии (ЭМ) отмечалось распластывание малых отростков подоцитов, а особенности течения и ответа на терапию глюкокортикоидами (ГК) оказались сходными с таковыми у пациентов с идиопатической болезнью минимальных изменений (БМИ). В ряде случаев также были описаны признаки фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [43, 45–47]. Первоначально данное состояние расценивали как сочетание ВН I–II классов с идиопатической БМИ, которая рассматривалась как «вторая болезнь» [46, 47, 48]. Однако с накоплением данных наблюдательных исследований стало очевидно, что описанные изменения подоцитов у пациентов с СКВ следует рассматривать как проявления основного заболевания, в связи с чем в 2005 г. для их наименования был предложен термин «волчаночная подоцитопатия» [49]. Основным клиническим проявлением ВП у пациентов с СКВ, служащим также диагностическим критерием этой патологии, является НС. Морфологическими критериями служат диффузное распластывание более 70% малых отростков подоцитов, выявляющееся при ЭМ, и отсутствие субэндо- или субэпителиальных иммунных депозитов [50, 51]. На основании данных световой и иммунофлуоресцентной микроскопии ВП подразделяют на два субтипа – БМИ и ФСГС. Кроме выраженного повреждения подоцитов, их объединяет отсутствие эндокапиллярной гиперклеточности и депозиты ИК на периферии капиллярных петель, мезангиальная гиперклеточность

и/или наличие ИК в мезангии. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев ВП независимо от ее субтипа сочетается с мезангиальным ВН I или II классов [50–52]. Однако описаны также случаи отсутствия не только пролиферации мезангиоцитов, но и депозиты ИК в мезангии, что позволяет признать возможность изолированного существования ВП в отсутствие признаков ВН [43, 49, 50]. ВП нередко развивается уже в дебюте СКВ; НС поначалу может опережать экстраренальные проявления заболевания, в большинстве случаев не сопровождается гематурией и повышением артериального давления и является стероидчувствительным (как правило, полная ремиссия НС достигается в течение в среднем 4 нед. от начала терапии ГК, однако в ряде случаев НС регрессирует более быстро). Как и при первичной БМИ, НС при ВП часто рецидивирует, и рецидивы протекают с признаками высокой иммунологической активности СКВ [47, 49, 50–52]. Отмечены различия по характеру течения нефропатии между БМИ и ФСГС: при ФСГС НС часто сочетается с артериальной гипертонией и микрогематурией, характеризуется стероид-резистентностью или более длительным сроком достижения ремиссии [50, 52]. Как и иные формы поражения почек при СКВ, ВП сочетается с разнообразными экстраренальными проявлениями и иммунологическими нарушениями. Наиболее часто выявляются цитопения, эритема лица, артрит, серозит, алоpecia и феномен Рейно. Серологические маркеры СКВ у пациентов с ВП в большинстве случаев представлены повышением уровня АНФ (до 100%) и антител к двуспиральной ДНК, реже отмечается гипоккомплементия по С3 и С4 [40, 45, 47, 48, 52]. Большинство пациентов с ВП отвечают на терапию ГК (ремиссия НС – у 94% пациентов, у 76% из них – полная). Частота ответа в виде полной или частичной ремиссии зависит от гистологической картины. Так, полная ремиссия отмечена у 90% пациентов с БМИ и мезангиальной пролиферацией и лишь у 22,2% – с ФСГС, причем независимо от варианта индукционной терапии (монотерапия ГК или комбинации ГК с другими иммуносупрессантами) [51]. Частота рецидивов НС у этой категории пациентов высока и составляет 30,8–56% [46, 47, 49, 51–54].

### Тромботическая микроангиопатия

ТМА – клинико-морфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Клиническими проявлениями ТМА служат Кумбс-негативная микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА; высокий уровень лактатдегидрогеназы, шистоцитоз в мазке периферической крови), тромбоцитопения и ишемическое поражение органов, в первую очередь центральной нервной системы и почек. Патоморфологически ТМА представляет собой окклюзивное поражение сосудов МЦР (капилляров, артериол, артерий малого калибра) с характерными гистологическими признаками эндотелиоза и тромбоза [55–57]. Морфологические изменения ткани почек при ТМА не обязательно сопровождаются МАГА и тромбоцитопенией – в этих случаях используют термин ограниченно-почечной или локально-почечной ТМА. Именно такая форма ТМА наиболее часто встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и СКВ в частности [58]. При СКВ ТМА является одной из форм

сосудистого поражения почек, которое встречается в 82% биоптатов при ВН [58, 59]. Среди всех форм микрососудистого поражения почек ТМА уступает по частоте лишь депозиции ИК в стенке экстрагломерулярных артерий и артериол в отсутствие признаков воспаления, некроза или тромбоза, встречаясь в 10–25% случаев [56, 58]. Следует подчеркнуть, что ТМА у пациентов с ВН представляет собой гетерогенную группу заболеваний и состояний, в которую входят АФС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром, злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ), лекарственная ТМА, ассоциированная с применением ингибиторов кальциневрина [57, 59, 60]. Все они объединены одним общим патогистологическим феноменом – повреждением клеток эндотелия (набухание, отек, отслойка от базальной мембраны, в тяжелых случаях – некроз, расширение субэндотелиального пространства), механизмы которого различны [57, 59, 61, 62]. В большинстве случаев ТМА обнаруживают у пациентов с ВН, чаще всего с пролиферативными его классами – III и особенно IV [60, 63]. Возможно, однако, и ее изолированное развитие, наиболее часто встречающееся у пациентов с вторичным АФС (АФС-ассоциированная нефропатия). Проведенные исследования показали, что при ВН предикторами развития ТМА независимо от ее этиологии являются IV класс ВН, депозиция C4d в клубочках и внегломерулярных сосудах, наличие антител к Ro и лимфопения [60, 61, 64, 65]. Причины ТМА у пациентов с ВН четко не определены, однако полагают, что основной является иммунологическая активность СКВ [60, 62, 66]. Развивающееся в результате дисфункции иммунной системы иммунокомплексное сосудистое воспаление вносит основной вклад в повреждение эндотелия с последующим развитием ТМА [59]. Важную роль играет также повреждающее эндотелий воздействие антифосфолипидных антител и ассоциированное с ними микротромбообразование [57, 67, 68]. Серьезной, хотя и менее частой причиной ТМА у пациентов с ВН является приобретенная ТТП вследствие дефицита активности металлопротеазы ADAMTD13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда и ограничивающей тем самым микроциркуляторное тромбообразование. Причиной дефицита чаще всего служит выработка антител к ADAMTS13, нередко предшествующих клинической манифестации СКВ [68, 69, 70]. В последнее время все большее значение в развитии ТМА при ВН придают активации комплемента, причем не только классического, но в первую очередь альтернативного пути [62, 71, 72]. Таким образом, важной причиной почечной патологии у пациентов с СКВ становится комплемент-опосредованная ТМА, которая сегодня рассматривается как вторичный гемолитико-уремический синдром, а триггером его является само аутоиммунное заболевание [73, 74]. Следует отметить, что роль активации комплемента продемонстрирована также в развитии АФС-нефропатии, что подтверждается эффектом комплемент-блокирующей терапии Экулизумабом при лечении резистентного катастрофического АФС, в основе повреждения почек при котором лежит острая ТМА [57, 67, 68, 75, 76]. Сочетание ВН и ТМА у пациентов с СКВ обуславливает более тяжелое поражение почек по сравнению с таковым при изолированном ВН. В работе D. Song и соавт. [61] было установлено, что больные с таким сочетанием независимо от этиологии ТМА

имели более высокую протеинурию и креатинемию, а при гистологическом исследовании биоптатов почек – большие значения индексов активности и склероза, более выраженную эндокапиллярную гиперклеточность, тубулярную атрофию и интерстициальный фиброз. Очевидно, что подобные клинико-морфологические проявления служат неблагоприятными факторами почечного прогноза ВН при любых ТМА, что было продемонстрировано в целом ряде исследований [57, 60, 61, 74, 77, 78]. Пациенты с ТМА и ВН опережают больных без ТМА в темпах достижения терминальной почечной недостаточности. Так, L.H. Wu и соавт. [79] выявили удвоение концентрации креатинина сыворотки или прогрессирование до терминальной стадии ХБП у 33% пациентов с ВН + ТМА и лишь в 3% случаев – при ВН без ТМА.

### Патогенез волчаночного нефрита

Основные патогенетические механизмы ВН включают выработку аутоантител против эндогенных нуклеиновых кислот, отложение иммунных комплексов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз), активацию врожденного и приобретенного иммунитета [80]. При этом генетические вариации локусов HLA (HLA-DR3, HLA-DR15), гены, влияющие на функцию рецептора В-клеток и внутриклеточную сигнализацию, гены, участвующие в клиренсе ДНК и активности системы комплемента, вносят важный вклад в развитие СКВ и ВН. Показано, что гены, кодирующие ДНКазу I, ДНКазу III, ДНКазу-γ, участвующие в клиренсе ДНК, или гены, кодирующие факторы комплемента C1q/C4, связаны с развитием СКВ и ВН [81]. У больных СКВ с дефицитом ДНКазы I и C1q нарушены опсонизация и клиренс нейтрофильных внеклеточных ловушек, содержащих хроматин, что приводит к появлению постоянного источника ядерных аутоантигенов и выработке аутоантител к ним [82]. Повышение уровня антител к C1q компоненту комплемента у больных СКВ служит не только маркером активности заболевания, но и предиктором развития ВН через амплификацию классического пути активации комплемента [83].

Среди механизмов иммунопатогенеза ВН важное место занимают нарушения регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I [84]. Для СКВ характерен высокий уровень циркулирующего ИФН-α или «ИФН типа I генный автограф». Отмечается также избыточная продукция фактора выживания В-клеток (BAFF, B-cell activating factor) и его гомолога APRIL, интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17A, ИЛ-23 [84–86]. У пациентов с ВН обнаружены статистически значимое повышение концентрации BAFF, APRIL в сравнении с пациентами без него и их ассоциация с высокой активностью болезни (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов) [87, 88].

Взаимодействие между резидентными почечными клетками и инфильтрующими воспалительными клетками играет важную роль в патогенезе ВН, при этом вклад каждой из них носит различный характер [89]. Так, подоциты могут участвовать в реакциях врожденного или приобретенного иммунного ответа. Они представляют антигены и участвуют совместно с париетальными эпителиальными клетками в формировании полулуний. У пациентов с ВН обнаружены повышенная аутофагия, повреждение структуры скелета, апоптоз и некроптоз подоцитов, которые могут быть обусловлены усилением окислительного стресса под влиянием ИЛ-17, синтезируемого Th17-клетками [87].

Мезангиальные клетки продуцируют провоспалительные цитокины и секретируют внеклеточный матрикс, способствуя гломерулярному фиброзу. Известно, что при СКВ В-клетки играют важную роль как в системном, так и в местном иммунном воспалении. Тубулярные эпителиальные клетки модулируют среду интерстиция, способствуют образованию Т-клеточных инфильтратов и формированию третичных лимфоидных органов. В то время как волчаночный ГН в основном обусловлен отложением иммунных комплексов, состоящих из аутоантител, тубулоинтерстициальное воспаление возникает в результате сложных локальных (*in situ*) механизмов. К ним относятся локальная продукция антител, провоспалительных цитокинов, индуцированные антигеном взаимодействия между Т-фолликулярными хелперными клетками, другими популяциями Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками, включая В-клетки, миелоидные дендритные клетки и плазматоидные дендритные клетки [89, 90]. Организованные внутрипочечные В-клеточные инфильтраты встречаются более чем у 50% пациентов, являются важными факторами местного аутоиммунитета и воспаления при СКВ, локализованы преимущественно в тубулоинтерстиции. Большинство внутрипочечных В-клеток вырабатывают антитела, которые связываются с широко распространенными цитоплазматическими антигенами, преимущественно с виментином [91–93]. Полагают, что недостаточная эффективность ритуксимаба при ВН может быть обусловлена неполным источником не только периферических, но и интерстициальных В-клеток [94]. При этом Т-фолликулярные хелперные клетки стимулируют аутореактивность В-клеток и выработку ими аутоантител. В эпителиальных клетках почечных канальцев Th17-клетки и ИЛ-17А способствуют активации профибротических путей и увеличивают секрецию белков внеклеточного матрикса [90]. Таким образом, условно можно выделить два основных патогенетических механизма ВН, один из которых включает клубочки и системный аутоиммунитет (ИФН типа I, выработка аутоантител, иммунных комплексов, нетоз, активация комплемента, продукция цитокинов и др.), а другой затрагивает тубулоинтерстиций и местный адаптивный иммунитет *in situ* [93–96]. Другими патогенетическим механизмами обусловлено поражение почек, ассоциированное с АФС и характеризующееся микротромбозом, поражением эндотелия и развитием кортикальной ишемической атрофии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. 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. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
3. Асеева ЕА, Ли́ла АМ, Соловьев СК, Глухова СИ. Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки. *Современная ревматология*. 2022;16(6):12–19. [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, Glukhova SI. Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(6):12–19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19
4. Hanly JG, O’Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252–262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311
5. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: A systematic review and bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1432–1441. doi: 10.1002/art.39594

## Предикторы отдаленного прогноза при волчаночном нефрите

По данным литературных источников, основными клиническими факторами, предопределяющими неблагоприятный прогноз у пациентов с ВН, являются нарушение функции почек (повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации), артериальная гипертензия, возраст, принадлежность к монголоидной или негроидной расам [97–99]. К морфологическим предикторам неблагоприятного почечного исхода относится наличие иммунокомплексного нефрита III и IV классов, согласно классификации ISN/RPS 2003, а также увеличение процента полулуний, высокие значения индексов активности и хронизации [24, 100–102]. В то же время перечисленный «стандартный» набор неблагоприятных морфологических признаков ВН может быть дополнен такими нарушениями, как тубуло-интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия или их комбинация, наличие которых, по данным обсервационных исследований, связано с повышенным риском развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) [103–107]. Так, по данным ретроспективного исследования 105 пациентов в период между 1987 и 2011 г. и 10-летним наблюдением наличие интерстициального фиброза/тубулярной атрофии в >25% биоптата почки было связано с почти четырехкратным увеличением риска развития тХПН [108]. Что касается наличия признаков ТМА, выявляемой у 5–25% пациентов с ВН, ее влияние на почечный прогноз неоднозначно. Так, примерно в равном числе исследований выявлена или отсутствует связь наличия ТМА с неблагоприятным почечным прогнозом или недостаточным эффектом терапии [107–112].

*Исследование проводилось в рамках научной темы FURS-2022-003.*

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

6. Fauschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):873-880. doi: 10.1002/acr.20116
7. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996–2004. *J Rheumatol*. 2009;36(1):63-67. doi: 10.3899/jrheum.080625
8. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219
9. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2154-2160. doi: 10.1002/art.38006
10. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-2557. doi: 10.1002/art.21955
11. Maningding E, Dall’Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial and ethnic differences in the prevalence and time to onset of manifestations of systemic lupus erythematosus: The California lupus surveillance project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):622-629. doi: 10.1002/acr.23887
12. Jakes RW, Bae SC, Louthrenou W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):159-168. doi: 10.1002/acr.20683
13. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist’s perspective. *Kidney Int*. 2016;90(3):487-492. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042
14. Burgos PI, McGwin G Jr, Pons-Estel GJ, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):393-394. doi: 10.1136/ard.2010.131482
15. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):753-763. doi: 10.1002/art.37795
16. Lanata CM, Nititham J, Taylor KE, Chung SA, Torgerson DG, Seldin MF, et al. Genetic contributions to lupus nephritis in a multiethnic cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199003. doi: 10.1371/journal.pone.0199003
17. Nee R, Martinez-Osorio J, Yuan CM, Little DJ, Watson MA, Agodoa L, et al. Survival disparity of African American versus non-African American patients with ESRD due to SLE. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):630-637. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.011
18. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: Racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):244-254. doi: 10.1681/ASN.2006090992
19. McCarty GA, Harley JB, Reichlin M. A distinctive autoantibody profile in black female patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1560-1565. doi: 10.1002/art.1780361110
20. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcón GS, Fischer MA, Winkel-mayer WC, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2669-2676. doi: 10.1002/art.34472
21. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: Results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17(4):314-322. doi: 10.1177/0961203307087875
22. Yazdany J, Feldman CH, Liu J, Ward MM, Fischer MA, Costenbader KH. Quality of care for incident lupus nephritis among Medicaid beneficiaries in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):617-624. doi: 10.1002/acr.22182
23. American College of Rheumatology Committee on Rheumatology Training and Workforce Issues; FitzGerald JD, Battistone M, Brown CR Jr, Cannella AC, Chakravarty E, et al. Regional distribution of adult rheumatologists. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3017-3025. doi: 10.1002/art.38167
24. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
25. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100:1-276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
26. Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Общероссийская общественная организация нефрологов «Российское диализное общество». Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. М.;2021. [Association of Nephrologists, Scientific Society of Nephrologists of Russia, All-Russian Public Organization of Nephrologists “Russian Dialysis Society” Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Moscow;2021 (In Russ.)]. URL: <https://rusnephrology.org/wpcontent/uploads/2021/02/lupus.pdf> [Accessed: DD Month YEAR].
27. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018; 93(4):789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
28. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.:Медицина;1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow:Meditsina; 1972 (In Russ.)].
29. Тареева ИЕ. Волчаночный нефрит. М.:Медицина;1976. [Tareeva IE. Lupus nephritis. Moscow:Meditsina;1976 (In Russ.)].
30. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1): 000389. doi: 10.1136/lupus-2020-000389
31. Wang H, Ren YL, Chang J, Gu L, Sun LY. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol*. 2017;33(1):17-25. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6127
32. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11): 1771-1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
33. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: Look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1749-1752. doi: 10.1093/ndt/gfl159
34. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9): 1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
35. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: Is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138-145. doi: 10.2215/CJN.03400412
36. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4): 826-836.
37. Anders HJ. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann Transl Med*. 2018;6(Suppl 1):41. doi: 10.21037/atm.2018.09.47
38. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018;94(4):788-794. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021

39. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-530. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
40. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616
41. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1298-1306. doi: 10.1093/ndt/gfm775
42. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, Berden JHM. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:149-154. doi: 10.1681/ASN.2011060558
43. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al.; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2019;95(2):281-295. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008
44. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
45. Duqun C, Hu W. Lupus podocytopeny: A distinct entity of lupus nephritis. *J Nephrol.* 2018;31(5):629-634. doi: 10.1007/s40620-017-0463-13
46. Makino H, Haramoto T, Shikata K, Ogura T, Ota Z. Minimal-change nephrotic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol.* 1995;15(5):439-441. doi: 10.1159/000168880
47. Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Appel GB, D'Agati VD. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol.* 2002;57(2):120-126. doi: 10.5414/cnp57120
48. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopeny in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):175-179. doi: 10.1681/ASN.2004050350
49. Hertig A, Droz D, Lesavre P, Grünfeld JP, Rieu P. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1179-1184. doi: 10.1053/ajkd.2002.36875
50. Wang YT, Chou HH, Chen FF, Chen MJ, Chiou YY. A case of minimal-change nephrotic syndrome in pediatric lupus erythematosus: Just a coincidence? *Lupus.* 2006;15(4):244-247. doi: 10.1191/0961203306lu2285cr
51. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus podocytopeny: A distinct entity. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN.* 2016;11(4):547-548. doi: 10.2215/CJN.01880216
52. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopeny. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):585-592. doi: 10.2215/CJN.06720615
53. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bomback AS. Lupus podocytopeny: An overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):369-375. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.011
54. Стариков ДВ, Козловская НЛ, Столяревич ЕС, Бондаренко ТВ, Волкова ОА. Особенности течения и трудности диагностики волчаночной подоцитопатии. *Нефрология и диализ.* 2022;24(4):898-906. [Starikov DV, Kozlovskaya NL, Stolyarevich ES, Bondarenko TV, Volkova OA. Features of the course and diagnosis of lupus podocytopeny. *Nephrology and Dialysis.* 2022;24(4):898-906 (In Russ.)]. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-898-906
55. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654-666. doi: 10.1056/NEJMra1312353
56. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:300-317. doi: 10.2215/CJN.00620117
57. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al.; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-322. doi: 10.1111/jth.13571
58. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid syndrome nephropathy and other thrombotic microangiopathies among patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):376-386. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
59. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Renal Failure.* 2020;42(1):19-29. doi: 10.1080/0886022X.2019.1702057
60. Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico J, Arreola-Guerra JM, Mejía-Vilet JM, Correa-Rotter R, et al. Renal thrombotic microangiopathy in proliferative lupus nephritis: Risk factors and clinical outcomes: A case-control study. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(5):235-240. doi: 10.1097/RHU.0000000000000425
61. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142
62. Bajema IG, Chua JS, Bruijn JA. TMA: Tell me about it. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1425-1427. doi: 10.3899/jrheum.190447
63. Anders HJ, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always "Lupus nephritis". *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):108. doi: 10.1186/ar4166
64. Bridoux F, Vrtošnik F, Noël C, Saunier P, Mougenot B, Lemaître V, et al. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(2):298-304. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027822
65. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, Wilhelmus S, van Es LA, de Fijter JW, et al. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2239-2247. doi: 10.1681/ASN.2014050429
66. Li C, Yap DYH, Chan G, Wen YB, Li H, Tang C, et al. Clinical outcomes and clinico-pathological correlations in lupus nephritis with kidney biopsy showing thrombotic microangiopathy. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1478-1484. doi: 10.3899/jrheum.180773
67. Bienaime F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91:34-44. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.026
68. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: From pathogenesis to treatment. *Front Immunol.* 2018;9:1181. doi: 10.3389/fimmu.2018.01181
69. Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, Wagner-Czekalla J, Pachmann M, Mann JF, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression – Report of two cases. *Eur J Haematol.* 2005;75(5):436-440. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00526.x
70. George JN, Vesely SK, James JA. Overlapping features of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med J.* 2007;100(5):512-514. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318046583f
71. Mejía-Vilet JM, Gómez-Ruiz IA, Cruz C, Méndez-Pérez RA, Comunidad-Bonilla RA, Uribe-Uribe NO, et al. Alternative complement pathway activation in thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(6):2233-2242. doi: 10.1007/s10067-020-05499-1
72. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(5):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
73. Kello N, El Khoury L, Marder G. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series

- and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
74. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv.* 2018;2(16):2090-2094. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019596
  75. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilágyi Á, Csuka D, Prohászka Z, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(26):e143. doi: 10.1097/MD.0000000000000143
  76. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, et al.; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103055. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103055
  77. Zhang B, Xing G. Thrombotic microangiopathy mediates poor prognosis among lupus nephritis via complement lectin and alternative pathway activation. *Front Immunol.* 2022;13:1081942. doi: 10.3389/fimmu.2022.1081942
  78. Tektomidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569-2579. doi: 10.1002/art.20433
  79. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013;83(4):715-723. doi: 10.1038/ki.2012.409
  80. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2023 May;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
  81. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
  82. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
  83. Цанян МЭ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к С1q при системной красной волчанке – биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(1):71-75. [Tsanyan ME, Aleksandrova EN, Solov'yev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus are a biological marker of the activity of nephritis, a predictor for its development and a poor life prognosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(1):71-75 (In Russ.)].
  84. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;55(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
  85. Obrisca B, Sorohan B, Tuța L, Ismail G. Advances in lupus nephritis pathogenesis: From bench to bedside. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3766. doi: 10.3390/ijms22073766
  86. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила 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
  87. Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ Черкасова МВ, Новиков АА, Александрова ЕН, и др. Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):145-154. [Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, Cherkasova MV, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Clinical value of BAFF and APRIL concentrations in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):145-154 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-145-15
  88. Yu C, Li P, Dang X, Zhang X, Mao Y, Chen X. Lupus nephritis: New progress in diagnosis and treatment. *J Autoimmun.* 2022;132:102871. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102871
  89. Bhargava R, Li H, Tsokos GC. Pathogenesis of lupus nephritis: the contribution of immune and kidney resident cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(2):107-116. doi: 10.1097/BOR.0000000000000887
  90. Paquissi FC, Abensur H. The Th17/IL-17 axis and kidney diseases, with focus on lupus nephritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:654912. doi: 10.3389/fmed.2021.654912
  91. Chang A, Clark MR, Ko K. Cellular aspects of the pathogenesis of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(2):197-204. doi: 10.1097/BOR.0000000000000777
  92. Robson KJ, Kitching AR. Tertiary lymphoid tissue in kidneys: Understanding local immunity and inflammation. *Kidney Int.* 2020;98(2):280-283. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.026
  93. Kinloch AJ, Chang A, Ko K, Henry Dunand CJ, Henderson S, Maienschein-Cline M, et al. Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3359-3370. doi: 10.1002/art.38888
  94. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(10):1502-1509. doi: 10.2215/CJN.01070118
  95. Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2017 Dec;185:95-99. doi: 10.1016/j.clim.2016.04.010
  96. Zhao Y, Wei W, Liu ML. Extracellular vesicles and lupus nephritis – New insights into pathophysiology and clinical implications. *J Autoimmun.* 2020 Dec;115:102540. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102540
  97. Momtaz M, Fayed A, Wadie M, Gamal SM, Ghoniem SA, Sobhy N, et al. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: A university hospital experience. *Lupus.* 2017;26(14):1564-1570. doi: 10.1177/0961203317716320
  98. Tang Y, Qin W, Peng W, Tao Y. Development and validation of a prediction score system in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(37):8024. doi: 10.1097/MD.00000000000008024
  99. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Kim TJ, Park YW, et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2017;26(11):1139-1148. doi: 10.1177/0961203317694257
  100. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
  101. Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2013;38(6):445-452. doi: 10.1159/000356184
  102. Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, Kharrat M, Makni S, Hmida MB, et al. Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(4):727-732.
  103. Rekvig OP. SLE classification criteria: Is «The causality principle» integrated and operative - and do the molecular and genetical network, on which criteria depend on, support the definition of SLE as «a one disease entity» – A theoretical discussion. *Autoimmun Rev.* 2023;22(12):103470. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103470

104. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, Jovanovic B, Londono-Jimenez A, Izmirly P, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(4):545-551. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.007
105. Wilson PC, Kashgarian M, Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin Kidney J.* 2018;11:207-218. doi: 10.1093/cjk/sfx093
106. Sciascia S, Cozzi M, Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Fenoglio R, et al. Renal fibrosis in lupus nephritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14317. doi: 10.3390/ijms232214317
107. Yung S, Chan TM. Molecular and immunological basis of tubulo-interstitial injury in lupus nephritis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Apr;52(2):149-163. doi: 10.1007/s12016-016-8533-z
108. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):734-743. doi: 10.2215/CJN.10601016
109. Hernandez-Molina G, García-Trejo LP, Uribe N, Cabral AR. Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without an antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):503-508.
110. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus.* 2017;26(10):1042-1050. doi: 10.1177/0961203317692419
111. Li C, Yap DYH, Chan G, Wen YB, Li H, Tang C, et al. Clinical outcomes and clinico-pathological correlations in lupus nephritis with kidney biopsy showing thrombotic microangiopathy. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1478-1484. doi: 10.3899/jrheum.180773
112. Silvariño R, Sant F, Espinosa G, Pons-Estel G, Solé M, Cervera R, et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(7):721-729. doi: 10.1177/0961203310397410

**Соловьев С.К.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

**Козловская Н.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

**Асеева Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

**Никишина Н.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

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

# Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>5</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, В.И. Мазуров<sup>3</sup>, А.М. Лиля<sup>1,4</sup>, Т.В. Дубинина<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>3,5</sup>, С.А. Лапшина<sup>6,7</sup>, А.А. Клименко<sup>8,9</sup>, Д.В. Сомов<sup>9</sup>, С.А. Лукьянов<sup>9</sup>, Д.М. Чудаков<sup>9</sup>, И.В. Звягин<sup>9</sup>, О.В. Британова<sup>9</sup>, М.А. Королев<sup>10</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>6,7</sup>, Д.Г. Кречикова<sup>11</sup>, А.А. Кастанаян<sup>12</sup>, Л.В. Елисеева<sup>13</sup>, Р.Р. Самигуллина<sup>2</sup>, Т.В. Поварова<sup>14</sup>, О.В. Антипова<sup>15</sup>, С.А. Смакотина<sup>16,17</sup>, В.Н. Соболева<sup>18</sup>, О.Б. Несмеянова<sup>19</sup>, Т.В. Плаксина<sup>20</sup>, Н.Ф. Сорока<sup>21</sup>, И.Б. Виноградова<sup>22</sup>, А.П. Ребров<sup>23</sup>, Т.В. Кропотина<sup>24</sup>, А.Л. Маслянский<sup>25</sup>, А.В. Зинкина-Орихан<sup>26</sup>, Ю.Н. Линькова<sup>26</sup>, П.С. Пухтинская<sup>26</sup>, М.А. Морозова<sup>26</sup>, Г.А. Виндерская<sup>26</sup>

**Цель исследования** — оценить клиническую эффективность, безопасность, фармакокинетику, фармакодинамику и иммуногенность препарата сенипрутуг (BCD-180) у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (р-аксСпА, или анкилозирующий спондилит).

**Материалы и методы.** 260 пациентов с активным р-аксСпА и неадекватным ответом на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рандомизированы в три группы: сенипрутуг (BCD-180) в дозах 5 мг/кг или 7 мг/кг либо в группу Плацебо. Препарат BCD-180 вводился в соответствующей группе дозе в режиме 0–12–36 недель. Пациенты группы Плацебо были переведены на терапию BCD-180 в дозе 5 мг/кг на 24-й неделе с продолжением терапии на 36-й неделе. Первичной конечной точкой явилась доля пациентов, достигших 40%-го улучшения по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS40) на неделе 24. В качестве вторичных конечных точек оценивались: доля пациентов, достигших ответа ASAS20/40, улучшения по 5 из 6 критериев ASAS (ASAS5/6), частичной ремиссии по ASAS, клинически значимого изменения ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) (ASDAS-CII, ASDAS clinically important improvement) и значительного улучшения ASDAS-CPB (ASDAS-MI, ASDAS major improvement). Также проводился анализ динамики статуса активности заболевания по ASDAS-CPB, индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), а также динамики лабораторных маркеров (СРБ и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)). Безопасность оценивалась по частоте и профилю развившихся нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР).

**Результаты.** Доля пациентов, достигших ответа ASAS40 на неделе 24 на фоне терапии сенипрутугом (BCD-180) в дозах 7 мг/кг и 5 мг/кг, составила 51,4% и 40,8% соответственно по сравнению с 24% в группе Плацебо ( $p=0,0012$  и  $p=0,0417$  соответственно). Анализ вторичных конечных точек показал, что у пациентов с р-аксСпА эффективность BCD-180 в обеих исследуемых дозах статистически значимо превосходит плацебо на неделе 24 по следующим показателям: снижение доли субъектов с очень высокой активностью заболевания (ASDAS-CPB > 3,5), достигших ответа ASDAS-CII, ASAS20, ASAS5/6. Продемонстрировано статистически значимое снижение индексов ASDAS-CPB, BASDAI, BASFI, а также концентрации СРБ и СОЭ. Переносимость терапии сенипрутугом оценена как приемлемая. В качестве наиболее частых НР наблюдались инфузионные реакции, подавляющее большинство которых имели легкую и умеренную степень тяжести по СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) и развивались преимущественно в ходе первого введения. Доля пациентов с выявленными связывающими антителами составила 5,1%. При этом нейтрализующие антитела не обнаружены.  
**Заключение.** Препарат сенипрутуг (BCD-180) в качестве терапии р-аксСпА продемонстрировал превосходство над плацебо по клинической эффективности на фоне благоприятного профиля безопасности и низкой иммуногенности.

**Ключевые слова:** рентгенологический аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, моноклональное антитело к TRBV9, сенипрутуг

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Лиля АМ, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Лапшина СА, Клименко АА, Сомов ДВ, Лукьянов СА, Чудаков ДМ, Звягин ИВ, Британова ОВ, Королев МА, Абдулганиева ДИ, Кречикова ДГ, Кастанаян АА, Елисеева ЛВ, Самигуллина РР, Поварова ТВ, Антипова ОВ, Смакотина СА, Соболева ВН, Несмеянова ОБ, Плаксина ТВ, Сорока НФ, Виноградова ИБ, Ребров АП, Кропотина ТВ, Маслянский АЛ, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Пухтинская ПС, Морозова МА, Виндерская ГА. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):65–80.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BCD-180, ANTI-TRBV9+ T-LYMPHOCYTES MONOCLONAL ANTIBODY IN PATIENTS WITH ACTIVE RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 36-WEEK RESULTS OF DOUBLE-BLIND RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED PHASE II CLINICAL STUDY ELEFTA

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>3</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,4</sup>, Tatiana V. Dubinina<sup>1</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>3,5</sup>, Svetlana A. Lapshina<sup>6,7</sup>, Alesya A. Klimenko<sup>8,9</sup>, Dmitrii V. Somov<sup>9</sup>, Sergey A. Lukianov<sup>9</sup>, Dmitry M. Chudakov<sup>9</sup>, Ivan V. Zvyagin<sup>9</sup>, Olga V. Britanova<sup>9</sup>, Maxim A. Korolev<sup>10</sup>, Diana G. Krechikova<sup>11</sup>, Alexander A. Kastanayan<sup>12</sup>, Larisa V. Eliseeva<sup>13</sup>, Ruzana R. Samigullina<sup>2</sup>, Tatyana V. Povarova<sup>14</sup>, Olga V. Antipova<sup>15</sup>, Svetlana A. Smakotina<sup>16,17</sup>, Valentina N. Soboleva<sup>18</sup>, Olga B. Nesmeyanova<sup>19</sup>, Tatiana V. Plaksina<sup>20</sup>, Diana I. Abdulganieva<sup>6,7</sup>, Nikolay F. Soroka<sup>21</sup>, Irina B. Vinogradova<sup>22</sup>, Andrey P. Rebrov<sup>23</sup>, Tatiana V. Kropotina<sup>24</sup>, Alexey L. Maslyanskiy<sup>25</sup>, Arina V. Zinkina-Orikhan<sup>26</sup>, Yulia N. Lin'kova<sup>26</sup>, Polina S. Pukhtinskaia<sup>26</sup>, Maria A. Morozova<sup>26</sup>, Galina A. Vinderskaya<sup>26</sup>

**The aim** — to evaluate the clinical effectiveness, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of seniprutug (BCD-180) in patients with radiographic active axial spondyloarthritis (r-axSpA, or ankylosing spondylitis). **Subjects and methods.** 260 patients with active r-axSpA and inadequate response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were randomized into three groups: seniprutug (BCD-180) at doses of 5 mg/kg or 7 mg/kg, or placebo. BCD-180 was administered on weeks 0–12–36. Patients in the placebo group were switched to BCD-180 at a dose of 5 mg/kg at week 24 and continued therapy at week 36. The primary endpoint was the proportion of patients achieving 40% improvement by Assessment in Spondyloarthritis International Society scale (ASAS40) at week 24. Secondary endpoints were proportion achieving ASAS20/40, improvement of 5 out of 6 criteria of ASAS (ASAS5/6), ASAS partial remission, clinically important improvement in ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein) (ASDAS-CII) and major improvement in ASDAS-CRP (ASDAS-MI). The dynamics of the disease activity status according to ASDAS-CRP, the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) indices, as well as the dynamics of laboratory markers (C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (ESR)) were analyzed. Safety was assessed by the frequency and profile of adverse events (AEs) and adverse reactions (ARs).

**Results.** The proportion of patients achieving ASAS40 at week 24 with seniprutug (BCD-180) at the dose of 7 mg/kg and 5 mg/kg was 51.4% and 40.8%, respectively, compared with 24% in the placebo group ( $p=0.0012$  and  $p=0.0417$ , respectively). Analysis of secondary endpoints showed that in patients with r-axSpA, BCD-180 at both study doses was significantly superior to placebo at week 24 in the following measures: decrease in the proportion of subjects with very high disease activity (ASDAS-CRP>3.5) achieving ASDAS-CII, ASAS20, ASAS5/6. A statistically significant decrease in the ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI indices, as well as the concentration of CRP and ESR were demonstrated. Tolerability of seniprutug therapy was assessed as acceptable. Infusion reactions were the most common observed adverse events, the vast majority of which were mild to moderate in severity according to CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) and developed predominantly during the first administration. The proportion of patients with binding antibodies was 5.1%. However, no neutralizing antibodies were detected. **Conclusion.** Seniprutug (BCD-180) demonstrated superiority over placebo in clinical efficacy with a favorable safety profile and low immunogenicity as a treatment of r-axSpA.

**Key words:** radiographic axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, anti-TRBV9 monoclonal antibody, seniprutug  
**For citation:** Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, Dubinina TV, Gaydukova IZ, Lapshina SA, Klimenko AA, Somov DV, Lukianov SA, Chudakov DM, Zvyagin IV, Britanova OV, Korolev MA, Krechikova DG, Kastanayan AA, Eliseeva LV, Samigullina RR, Povarova TV, Antipova OV, Smakotina SA, Soboleva VN, Nesmeyanova OB, Plaksina TV, Abdulganieva DI, Soroka NF, Vinogradova IB, Rebrov AP, Kropotina TV, Maslyanskiy AI, Zinkina-Orikhan AV, Lin'kova YuN, Pukhtinskaia PS, Morozova MA, Vinderskaya GA. Effectiveness and safety of BCD-180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):65–80 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-65-80

## 1. Введение

Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) представляют собой многофакторные хронические заболевания, характеризующиеся преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника. Эталонным аксСпА является анкилозирующий спондилит (АС) или рентгенологически подтвержденный аксСпА (р-аксСпА) [1]. Первой линией медикаментозной терапии аксСпА является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При этом у трети пациентов наблюдается непереносимость необходимых максимальных терапевтических доз НПВП, и более чем в 40% случаев требуется эскалация терапии по причине недостаточного клинического эффекта [2, 3]. В таких случаях с учетом сохраняющейся

высокой активности воспалительного процесса решается вопрос о назначении генно-инженерных биологических (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) [4]. Механизм действия применяемых в настоящий момент ГИБП и тсБПВП заключается в ингибировании провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина 17 (ИЛ-17)) или янус-киназ. Несмотря на широкий спектр применяемых для лечения р-аксСпА антицитокиновых препаратов, у ряда пациентов не удается достичь адекватного контроля заболевания [3, 5, 6], в связи с чем возникает необходимость переключения пациента на лечение другим ГИБП или тсБПВП. Частота случаев недостаточной эффективности или потери эффекта

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49  
<sup>7</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138  
<sup>8</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» 117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8  
<sup>9</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1  
<sup>10</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Арбузова, 6  
<sup>11</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» г. Смоленск» 214025, Российская Федерация, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15  
<sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
<sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2  
14ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Саратов»  
410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный пр-д, 7  
15ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»  
664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118  
16ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»  
650066, Российская Федерация, Кемерово, просп. Октябрьский, 22  
17ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России  
650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а  
18ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»  
111539, Российская Федерация, Москва, ул. Вешняковская, 23  
19ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»  
454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70  
20ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»  
603126, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190  
21УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
220116, Республика Беларусь, Минск, просп. Дзержинского, 83

препаратов класса ингибиторов ФНО- $\alpha$  колеблется от 13% до 68% [7].

Таким образом, разработка новых терапевтических опций является востребованной и перспективной задачей ревматологии, при этом в ходе поиска новых мишеней для воздействия важно учесть особенности иммунопатогенеза аксСпА. В развитии аксСпА значимую роль играет генетическая предрасположенность, в частности доказана связь риска развития с аллелем человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B27 главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC-I, major histocompatibility complex) [8, 9]. Инициальную роль в иммунопатогенезе аксСпА играет аномальная активность Т-клеточного звена [3, 8]. Нарушение иммунотолерантности у генетически предрасположенных лиц приводит к некорректному распознаванию Т-лимфоцитами собственных антигенов. Согласно наиболее вероятной гипотезе, в результате антигенной мимикрии с микробным белком собственной ткани воспринимаются иммунной системой как чужеродные, в связи с чем происходит активация эффекторных CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые приобретают аутореактивные свойства и реализуют аутоиммунные цитотоксические реакции [8, 9]. Хемотаксис других иммунокомпетентных клеток (макрофагов, моноцитов, дендритных клеток и др.) и дисбаланс в регуляции Т-хелперного звена приводят к массивной выработке провоспалительных цитокинов и развитию характерного для аксСпА воспаления [8, 9]. При исследовании репертуара Т-клеточных рецепторов периферической крови у носителей HLA-B27 с аксСпА был определен характерный аминокислотный мотив CDR3 участка бета-цепи, несущей определенный генный сегмент – TRBV9 [10, 11]. Эффекторные CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, несущие такие Т-клеточные рецепторы, присутствуют в периферической крови пациентов с аксСпА в значимо большем количестве по сравнению со здоровыми носителями HLA-B27, а также по результатам анализа репертуара более представлены в синовиальной жидкости, где реализуется иммуновоспалительный процесс [12]. Дальнейшие исследования идентифицировали вероятные пептидные мишени таких Т-клеточных рецепторов, включая бактериальные антигены, которые могут служить инициальной причиной развития Т-клеточного ответа (артритогенные пептиды), и собственные антигены человека, которые могут распознаваться такими Т-лимфоцитами в контексте HLA-B27 в результате кросс-реактивного взаимодействия [13].

Таким образом, сегмент TRBV9 может являться мишенью для моноклонального антитела, вызывающего деплецию аутореактивных

CD8<sup>+</sup> Т-клеток, что потенциально обеспечит воздействие на инициальное звено иммунопатологического каскада с купированием симптомов аксСпА и достижением терапевтических целей в виде длительной ремиссии заболевания. Пилотное исследование показало перспективность такого подхода [14].

С учетом того, что TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоциты составляют лишь около 4% от всех Т-клеток, анти-TRBV9 терапия потенциально не может приводить к системному подавлению ветвей приобретенного Т-клеточного ответа (в частности Th1, Th2, Th17, Th1-17, Th22, Treg, TFH и CD8<sup>+</sup> Т-клеток), а оставшиеся 96% наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти покрывают антигенную специфичность и осуществляют необходимые протективные функции [14, 15].

Препарат BCD-180 (международное непатентованное наименование – сенипрутут) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к сегменту TRBV9, которое посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности приводит к элиминации TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, включая аутореактивные клоны [14]. В ходе доклинических испытаний подтверждены специфическая активность BCD-180 и отсутствие токсичности в отношении иммунной системы при многократном введении экспериментальным животным. В клиническом исследовании (КИ) фазы I при однократном внутривенном введении BCD-180 в возрастающих дозах здоровым добровольцам продемонстрированы удовлетворительная переносимость и благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата. Исследования фармакодинамики (ФД) BCD-180 показали устойчивую деплецию целевой популяции TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

В результате представленные данные о наличии характерной клональной экспансии среди TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у пациентов с аксСпА, а также фармакодинамическая активность препарата, подтвержденная в КИ фазы I, на фоне удовлетворительного профиля безопасности послужили обоснованием инициации КИ фазы II. Данные о фармакокинетики (ФК) и ФД сенипрутута, полученные в КИ фазы I с участием здоровых добровольцев, были использованы для математического моделирования различных доз и режимов дозирования. В результате этого для дальнейшего изучения были определены потенциальные терапевтические дозы, обеспечивающие наиболее глубокую и продолжительную деплецию целевых клеток.

Было инициировано КИ фазы II, целью которого явилось изучение клинической эффективности, безопасности, иммуногенности, а также параметров ФК и ФД двух доз препарата BCD-180 (сенипрутут) у пациентов

<sup>22</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»

432063, Российская Федерация, Ульяновск, ул. III-го Интернационала, 7

<sup>23</sup>ГУЗ «Областная клиническая больница»

410053, Российская Федерация, Саратов, мкр. Смирновское ущелье, зд. 1, стр. 1

<sup>24</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»

644111, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3

<sup>25</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

<sup>26</sup>АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

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

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

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

с р-аксСпА. Исследование продолжается: в данной статье представлены результаты 36 недель основного периода исследования.

### Материал и методы

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2 ELEFTA (NCT05445076) проводится в 28 клинических центрах Российской Федерации (РФ) и Республики Беларусь (РБ) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и требованиями надлежащей клинической практики (GCP, Good Clinical Practice), приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н. Протокол исследования одобрен регуляторными органами Российской Федерации и Республики Беларусь, а также локальными и независимыми этическими комитетами. Исследование включает период скрининга, плацебо-контролируемый период в течение первых 24 недель и период продолжения терапии и наблюдения вплоть до недели 160. На неделе 24 после завершения всех процедур визита, предусмотренных протоколом КИ, пациенты, получавшие плацебо, были переключены на терапию препаратом VCD-180 в дозе 5 мг/кг (группа Плацебо/VCD-180 5 мг/кг).

Согласно критериям отбора, в исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом р-аксСпА или АС и подтвержденным носительством HLA-B27 антигена, имеющие неадекватный ответ на терапию НПВП и не получавшие ранее ГИБП и тсБПВП, подписавшие информированное согласие (ИС). Под неадекватным ответом на НПВП понимали недостаточную эффективность терапевтических доз НПВП, получаемых как минимум в течение 4 недель, или недостаточный ответ на два последовательно назначенных НПВП в максимальной разрешенной дозе при общей длительности терапии не менее 4 недель, или наличие противопоказаний или непереносимости НПВП. При этом включенным в исследование пациентам разрешалось продолжение приема НПВП, глюкокортикоидов (ГК), метотрексата и препаратов 5-аминосалициловой кислоты и ее производных, включая сульфасалазин, при условии, что доза не превышала установленные значения и была стабильна в течение определенного протоколом срока до подписания ИС и в ходе исследования.

Диагноз р-аксСпА устанавливался в соответствии с критериями ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 г., включая наличие рентгенологических признаков сакроилиита (СИ), согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [16, 17]. В исследование были включены пациенты

с активным заболеванием, определяемым как BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $\geq 4$  баллов (из 10,0 возможных) и ответ на 2-й вопрос BASDAI  $\geq 4$  баллов (из 10,0 возможных) на скрининге и на визите рандомизации; уровень С-реактивного белка (СРБ) на скрининге  $\geq 5,0$  мг/л. Для установления стадии СИ и подтверждения соответствия критериям АС на скрининге выполнялось рентгенологическое исследование крестцово-подвздошных суставов (КПС), результаты которого оценивались тремя независимыми заслепленными экспертами. В исследование не включались пациенты с тотальным анкилозом позвоночника, определяемым как наличие синдесмофитов в  $\geq 3$  последовательных позвоночных сегментах на основании результатов центрального пересмотра рентгенограмм шейного и поясничного отделов позвоночника, выполненных в боковой проекции. Критерием невключения являлось документированное наличие в течение 8 недель до подписания ИС и в период скрининга следующих состояний: острый передний увеит, обострение воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона или язвенного колита) и псориаза. В исследование не включались пациенты с активными инфекционными процессами, а также с латентным туберкулезом.

Все участники дали добровольное согласие на участие в клиническом исследовании и подписали форму ИС. Участники были рандомизированы с использованием интерактивной системы IWRS в соотношении 2:2:1 в группы VCD-180 5 мг/кг, группа VCD-180 7 мг/кг и группа Плацебо/VCD-180 5 мг/кг. В течение проанализированного 36-недельного периода исследования лечение было заслеплено для субъектов и членов исследовательской команды. Исследуемый препарат и плацебо поставлялись в исследовательский центр в идентично упакованных и промаркированных флаконах. Уполномоченный расслепленный член исследовательской команды осуществлял расчет дозы препарата VCD-180, подготовку и приготовление инфузионного раствора препарата VCD-180/плацебо и передавал его ответственному за проведение инфузии заслепленному лицу в виде готового раствора для инфузии. С целью сохранения заслепления конечный объем инфузионного раствора препарата VCD-180/плацебо был одинаковым для субъектов всех трех групп.

Введение VCD-180/плацебо осуществлялось в виде внутривенной инфузии с использованием инфузomата и инфузионной системы с фильтром с размером пор 0,2 мкм. Учитывая деплещирующий механизм действия VCD-180 (сенипрута), с целью улучшения переносимости терапии разработана ступенчатая схема дозирования. В рамках анализируемого периода КИ участники групп

125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1  
<sup>5</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30  
<sup>6</sup>Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49  
<sup>7</sup>Republican Clinical Hospital of Tatarstan 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgsky tract, 138  
<sup>8</sup>City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8  
<sup>9</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1  
<sup>10</sup>Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 630117, Russian Federation, Novosibirsk, Arbuzova str., 6  
<sup>11</sup>Clinical Hospital "RZD Medicine" of Smolensk" 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-у Krasnoflotskiy lane, 15  
<sup>12</sup>Rostov State Medical University 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29  
<sup>13</sup>Siberian State Medican University 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky tract, 2  
<sup>14</sup>Clinical Hospital "RZD Medicine" of Saratov" 410004, Russian Federation, Saratov, 1-у Stantsionny road, 7

BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг на неделе 0 получили первую инфузию препарата BCD-180 в дозах 2,5 и 3,5 мг/кг соответственно, на неделях 12 и 36 были выполнены вторая и третья инфузии препарата в полной дозе, предусмотренной для группы (5 и 7 мг/кг соответственно). С целью сохранения заслепления на неделе 24 участники групп BCD-180 получили инфузию плацебо. Субъекты группы Плацебо/BCD-180 5 мг/кг получили инфузии плацебо на неделях 0 и 12, инфузии препарата BCD-180 (сенипругта) в дозах 2,5 и 5 мг/кг на неделях 24 и 36 соответственно (рис. 1). Перед каждым введением BCD-180/плацебо осуществлялась премедикация, включавшая блокаторы H1- и H2-гистаминовых рецепторов, антагонист 5-HT3 рецепторов, ГК (эквивалент 120 мг преднизолона) и парацетамол. Первое введение препарата предполагало госпитализацию участника исследования на срок не менее 24 часов. Последующие введения не требовали обязательного круглосуточного пребывания в центре. Исследовательские центры были оснащены всем необходимым оборудованием и медикаментами для оказания неотложной помощи.

В рамках продолжающегося периода последующей терапии и наблюдения субъекты всех групп получают препарат BCD-180 (сенипругта) в дозе, предусмотренной для группы.

**Оценка эффективности.** В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана рекомендованная руководством ЕМА стандартная конечная точка для оценки эффективности терапии аксСпА — доля пациентов, достигших 40%-го улучшения по критериям (ASAS40) [16] на неделе 24.

Вторичными параметрами эффективности явились ответы ASAS20, ASAS5/6 (улучшение по 5 из 6 критериев ASAS), частичная ремиссия по ASAS, активность заболевания согласно индексу ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня СРБ) и BASDAI,

а также доли пациентов, достигших клинически значимого улучшения ASDAS-СП (clinically important improvement) и значительного улучшения ASDAS-МІ (major improvement). Кроме того, оценивалась функциональная активность, в том числе с использованием индексов BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Выраженность воспаления оценивалась с помощью динамики лабораторных маркеров (уровня СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), а также анализа МРТ-изображений КПС и позвоночника с использованием режима STIR (Short Tau Inversion Recovery) и T1-SE последовательностей (T1-взвешенная последовательность «spin echo») с расчетом индекса SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index) [18], который проводился тремя независимыми заслепленными экспертами; временные точки оценки также были заслеплены.

**Оценка безопасности** включала определение частоты и профиля нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ), а также их связи с применением исследуемой терапии. С целью оценки безопасности проводились клинический и биохимические анализы крови, общий анализ мочи, тесты для оценки функционального состояния щитовидной железы. С целью диагностики туберкулеза на скрининге и далее с частотой 1 раз в 6 месяцев проводились проба на высвобождение интерферона  $\gamma$  в цельной крови (квантифероновый тест) или Т-SPOT. ТВ, а также рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (прямая и правая боковая).

**Анализ фармакодинамики.** Принимая во внимание механизм действия препарата BCD-180 (сенипругта), в качестве фармакодинамического маркера выбрано относительное количество Т-лимфоцитов в периферической крови, несущих ген *TRBV9*

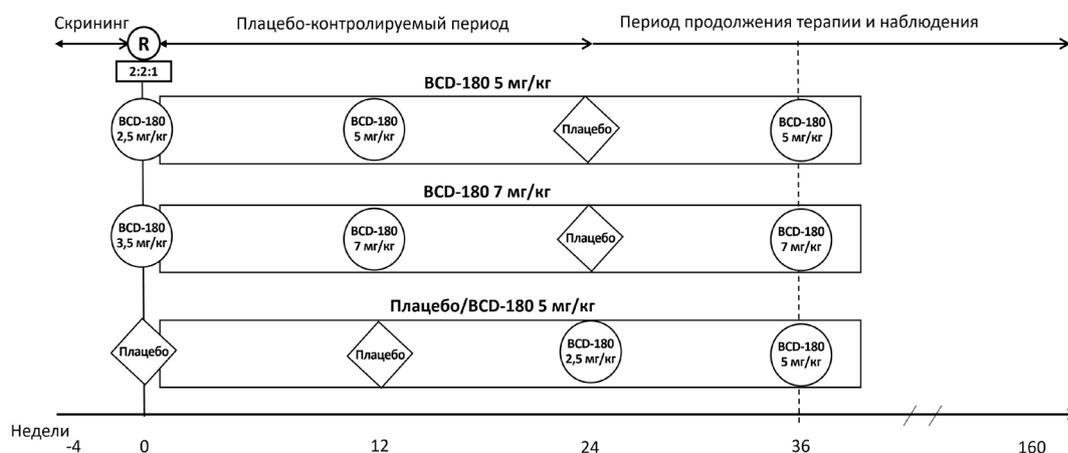


Рис. 1. Схема анализируемого периода исследования

<sup>15</sup>Irkutsk City Clinical Hospital No. 1  
664046, Russian Federation, Irkutsk, Baikalskaya str., 118

<sup>16</sup>S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital 650066, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky avenue, 22

<sup>17</sup>Kemerovo State Medical University 650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22A

<sup>18</sup>Municipal Clinical Hospital named after O.M. Filatov 111539, Russian Federation, Moscow, Veshnyakovskaya str., 23

<sup>19</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70

<sup>20</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko 603126, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodiolova str., 190

<sup>21</sup>Belarusian State Medical University 220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo avenue, 83

<sup>22</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432063, Russian Federation, Ulyanovsk, III-go Internatsionala str., 7

<sup>23</sup>Saratov Regional Clinical Hospital 410053, Russian Federation, Saratov, Smirnovskoye Ushchelye microdistrict, 1, build. 1

<sup>24</sup>Omsk Regional Clinical Hospital 644111, Russian Federation, Omsk, Berezhovaya str., 3

<sup>25</sup>Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

<sup>26</sup>AO BIOCAD 198515, Russian Federation,

(TRBV9<sup>+</sup> Т-лимфоцитов), определяемое методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), рассчитанное от количества Т-лимфоцитов, несущих константный ген *TRBC*. Уровень показателя оценивался у ряда участников непосредственно перед первым введением на неделе 0, на неделе 1 и далее перед началом каждой инфузии препарата.

*Анализ иммуногенности* проводился с использованием иммуноферментного анализа. Определение нейтрализующих антител к BCD-180 выполнялось только в случае положительного результата на связывающие антитела.

#### **Статистический анализ**

В исследовании тестировалась нулевая гипотеза об отсутствии превосходства клинической эффективности препарата BCD-180 (сенипрутуг) в дозе 5 мг/кг или 7 мг/кг над плацебо против альтернативы о превосходстве препарата BCD-180 (сенипрутуг) в дозе 5 мг/кг или 7 мг/кг над плацебо по параметру «доля субъектов, достигших ответа ASAS40 на неделе 24».

Расчет размера выборки показал, что рандомизация не менее 250 субъектов обеспечит мощность исследования не менее 90%, исходя из предположения, что эффект терапии будет равен 40% и 16% в группах BCD-180 и Плацебо соответственно. Тестирование гипотезы проводилось с помощью двустороннего критерия  $\chi^2$  Пирсона. Групповая вероятность ошибки I рода контролировалась с помощью процедуры Хохберга на двустороннем уровне 0,05.

Для анализа бинарных переменных были определены доли субъектов, достигших заданных конечных точек, построена обобщенная линейная смешанная модель с группой терапии, визитом, фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов, а также субъектов в качестве случайного эффекта. Для анализа непрерывных переменных были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения, а межгрупповые сравнения выполнены с помощью модели смешанных эффектов с группой лечения, визитом и фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов.

В рамках анализируемого периода оценка эффективности и безопасности была проведена в популяции FAS (full analysis set), включившей всех рандомизированных в исследование субъектов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата BCD-180/плацебо ( $n=260$ ).

Ввиду того, что на неделе 24 пациенты группы Плацебо были переключены на терапию препаратом BCD-180 5 мг/кг, представляется целесообразным разделить анализ на две части: до недели 24 (плацебо-контролируемый период, когда пациенты в груп-

пах BCD-180 получили первую (1/2 от запланированной дозы) и вторую (полная доза исследуемого препарата) инфузии исследуемого препарата (ИП), а группа сравнения получила инфузии плацебо), и период с недели 24 по неделе 36 (когда пациенты группы Плацебо/BCD-180 5 мг/кг получили первую инфузию BCD-180 в 1/2 от предусмотренной дозы, а для субъектов групп BCD-180 прошло 6 месяцев с последней инфузии активного препарата на неделе 12). Таким образом, до недели 24 представлена сравнительная эффективность препарата BCD-180 (сенипрутуга) и плацебо, а в период с недели 24 по неделе 36 проведена оценка скорости развития клинического эффекта после переключения пациентов группы Плацебо на активный препарат BCD-180 (сенипрутуг), а также удержания достигнутого эффекта препарата в группах пациентов, получавших препарат с недели 0.

Всего в исследование было рандомизировано 269 субъектов, 9 из которых выбыли до первого введения исследуемого препарата BCD-180/плацебо, 260 участников получили хотя бы одну инфузию исследуемого препарата (BCD-180/плацебо). Таким образом, в рамках анализируемого периода (апрель 2022 г. – август 2023 г.) представлены данные 103 пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг, 107 – в группе BCD-180 7 мг/кг, 50 – в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг. В течение 36 недель из исследования выбыло 13/260 (5,0%) субъектов, в большинстве случаев причиной выбывания служил отзыв ИС (8/260 (3,1%)) (рис. 2).

Группы были сопоставимы по демографическим и антропометрическим характеристикам пациентов, а также по анамнезу и исходным характеристикам аксСпА (табл. 1).

#### **Оценка эффективности**

##### *Параметры эффективности до недели 24*

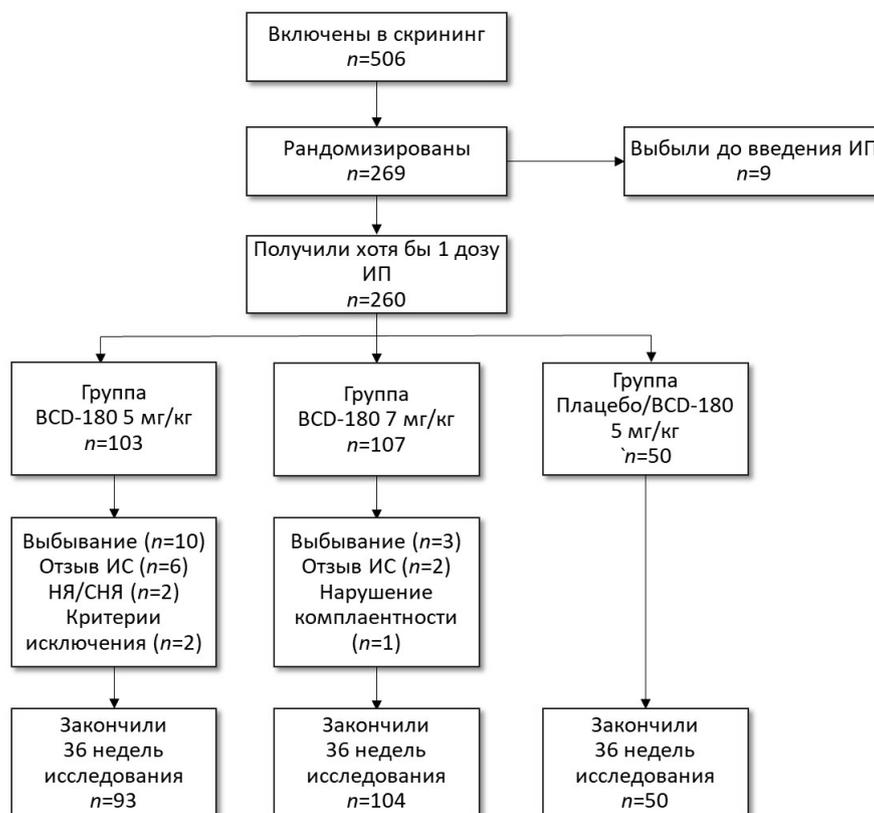
Доля пациентов, достигших ответа ASAS40 на неделе 24, составила 42/103 (40,8%) и 55/107 (51,4%) в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно против 12/50 (24,0%) пациентов в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг ( $p=0,0417$  и  $p=0,0012$  при сравнении BCD-180 5 мг/кг и 7 мг/кг с плацебо соответственно). Разность пропорций составила 16,8% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): -0,5; 31,4) для группы BCD-180 5 мг/кг и 27,4% (95% ДИ: 9,9; 41,7) для группы BCD-180 7 мг/кг, что свидетельствует о клинической эффективности препарата BCD-180 (сенипрутуг) в дозах 5 мг/кг и 7 мг/кг и его превосходстве над плацебо у целевой популяции пациентов с активным р-аксСпА.

Проведенный анализ эффективности по вторичным конечным точкам подтвердил результаты первичной оценки эффективности. Спустя неделю после первой инфузии

Saint Petersburg, Strelna,  
Svyazi str., 34A

**Контакты:** Пухтинская  
Полина Сергеевна,  
pukhtinskaia@biocad.ru  
**Contacts:** Polina  
Pukhtinskaia,  
pukhtinskaia@biocad.ru

Поступила 16.01.2024  
Принята 16.01.2024



**Рис. 2.** Распределение пациентов по группам: ИП – исследуемый препарат; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление

**Таблица 1.** Демографические характеристики субъектов и характеристики основного заболевания на скрининге (популяция FAS)

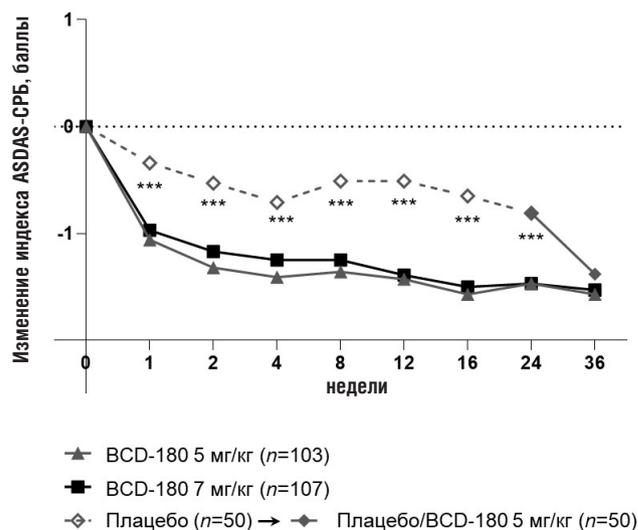
Параметры	VCD-180 5 мг/кг (N=103)	VCD-180 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/VCD-180 5 мг/кг* (N=50)
Возраст (годы)	39,9±9,2	35,8±7,6	39,9±9,2
Мужской пол, n (%)	81 (78,6)	88 (82,2)	39 (78,0)
Европеоидная раса, n (%)	103 (100)	105 (98,1)	50 (100)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	25,7±4,8	24,9±4,4	26,8±4,9
Продолжительность заболевания от даты появления симптомов (годы)	13,0±8,0	10,1±6,1	13,9±7,4
Продолжительность заболевания от даты установления диагноза (годы)	6,0±5,7	4,6±4,4	5,4±5,2
Высокочувствительный СРБ (мг/л)	27,3±18,5	29,4±20,3	26,8±17,6
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	29,7±18,72	28,9±22,72	30,6±22,87
ASDAS-СРБ**	4,05±0,80	3,91±0,84	3,98±0,96
BASDAI**	6,47±1,41	6,32±1,40	6,22±1,39
BASFI**	4,97±2,15	4,71±2,07	5,09±2,37
Оценка общей интенсивности боли в спине (BASDAI №2)**	7,4±1,46	7,2±1,50	7,5±1,39
SPARCC по позвоночнику, медиана (нижний; верхний квартиль)**	15,0 (5,0; 26,0)	15,0 (2,0; 25,0)	15,0 (3,0; 30,0)
SPARCC по крестцово-подвздошным суставам, медиана (нижний; верхний квартиль)**	1,0 (0,0; 10,0)	4,0 (0,0; 12,0)	3,0 (0,0; 11,0)
<b>Внескелетные проявления аксСпА в анамнезе, n (%)</b>			
Увеит	15 (14,6)	13 (12,1)	8 (16,0)
Воспалительные заболевания кишечника	3 (2,9)	0	1 (2,0)
Псориаз	1 (1,0)	5 (4,7)	1 (2,0)
Нарушения проводимости сердца и аортит	1 (1,0)	1 (0,9)	0

Параметры	BCD-180 5 мг/кг (N=103)	BCD-180 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг* (N=50)
<b>Сопутствующие заболевания в анамнезе, n (%)</b>			
Заболевания желудочно-кишечного тракта	28 (27,2)	24 (22,4)	11 (22,0)
из них хронический гастрит	18 (17,5)	18 (16,8)	7 (14,0)
Сердечно-сосудистые заболевания	25 (24,2)	15 (14,0)	10 (20,0)
из них гипертензия	18 (14,6)	11 (10,3)	8 (16,0)
из них инфаркт миокарда	0	1 (0,9)	2 (4,0)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	25 (24,3)	27 (25,2)	11 (22,0)
из них остеохондроз	11 (10,7)	12 (11,2)	3 (6,0)
из них остеоартрит	11 (10,7)	9 (8,4)	4 (8,0)
Нарушения метаболизма и питания	23 (22,3)	15 (14,0)	13 (26,0)
из них ожирение	16 (15,5)	9 (8,4)	11 (22,0)
из них сахарный диабет	1 (1,0)	2 (1,9)	1 (2,0)
Заболевания крови и лимфатической системы	14 (13,6)	19 (17,8)	8 (16,0)
из них анемия	10 (9,7)	10 (9,3)	6 (12,0)
из них анемия хронического заболевания	3 (2,9)	6 (5,6)	0

**Примечание:** данные приведены в виде «среднее ± стандартное отклонение», если не указано иного; СРБ – С-реактивный белок; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; SPARCC – SPondyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index; аксСпА – аксиальный спондилоартрит; \* – название группы приведено как «Плацебо/BCD-180 5 мг/кг» ввиду того, что после недели 24 субъекты группы переключались с плацебо на BCD-180 5 мг/кг; \*\* – данные представлены на момент до введения исследуемых препаратов на неделе 0

в рамках исследования у пациентов, получавших препарат BCD-180 (сенипрутуг), наблюдалось более выраженное снижение индекса ASDAS-СРБ относительно исходного уровня, чем у участников, получавших плацебо в ходе первых 24 недель исследования; различия с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг были статистически значимы на всех визитах вплоть до недели 24 (рис. 3).

Динамика показателей клинической эффективности по индексам ASAS20/ASAS40, ASAS5/6, частичной ремиссии по ASAS, ASDAS-СП и ASDAS-МІ демонстрирует, что у пациентов с р-аксСпА эффективность BCD-180 (сенипрутуг) в любой из исследуемых доз статистически значимо превосходит таковую в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (рис. 4). Оценка отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ достижения данных индексов на неделях 24 и 36 представлена в таблице 2. На протяжении всего 24-недельного плацебо-контролируемого периода исследования доли пациентов, достигших ответа по критериям ASAS20 и ASAS40, были статистически значимо выше в группах активного препарата, чем в группе субъектов, получавших плацебо, начиная с недели 2, на большинстве точек оценки. Вероятность достижения ответа ASAS5/6 также была статистически значимо выше в каждой из групп активной терапии по сравнению с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг на каждом из визитов оценки (рис. 4В). Доля субъектов, достигших частичной ремиссии, была выше в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг, начиная с недели 1 и достигнув статистической значимости на неделях 8, 12 и 16. Клинически значимым улучшением (ASDAS-СП) признано снижение индекса ASDAS>1,1 относительно исходных значений. Доля субъектов, достигших ASDAS-СП,



**Рис. 3.** Изменение индекса ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) (популяция FAS): \*\*\* – статистически значимые различия между группами BCD-180 5 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг) и BCD-180 7 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг)

была выше в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг, начиная с первой недели исследования (рис. 4Д). Оценка ОШ (95% ДИ) достижения ASDAS-СП продемонстрировала статистическую значимость различий между группами препарата BCD-180 и плацебо на всех визитах (табл. 2). Еще одним показателем эффективности терапии аксСпА является

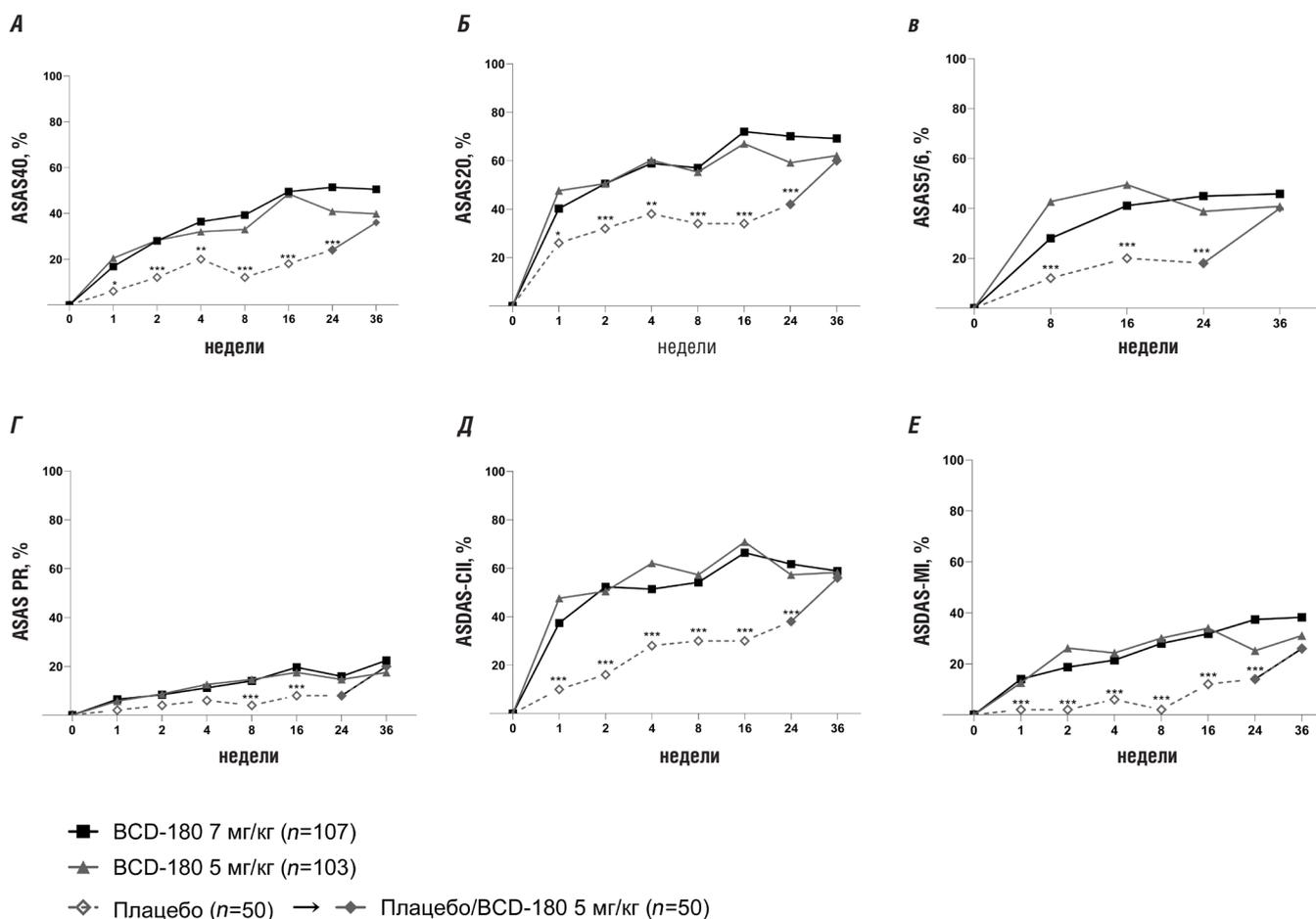
индекс ASDAS-MI, определяемый как снижение индекса ASDAS  $\geq 2,0$  относительно исходных значений. Начиная с первой недели после инфузии исследуемого препарата и вплоть до окончания плацебо-контролируемого периода доля субъектов, достигших ASDAS-MI, была выше в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (рис. 4Е).

Динамика активности заболевания по ASDAS-CRP по группам представлена на рисунке 5. К неделе 24 в обеих группах препарата BCD-180 было отмечено выраженное снижение доли пациентов с очень высокой активностью заболевания (ASDAS-СРБ  $\geq 3,5$ ) по сравнению с началом терапии (неделя 0): с 71,8% (74/103) до 21,4% (22/103) в группе BCD-180 5 мг/кг; с 65,4% (70/107) до 15,0% (16/107) в группе BCD-180 7 мг/кг (табл. 2). В группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг снижение доли субъектов с очень высокой активностью аксСпА было статистически значимо меньше: с 76,0% (38/50) на неделе 0 до 40,0% (20/50) на неделе 24 ( $p=0,0416$  и  $p=0,0018$  в сравнении с группой BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно). Одновременно с этим отмечалось нарастающие доли пациентов, достигших статуса низкой активности

(ASDAS-СРБ  $\geq 1,3$  и ASDAS-СРБ  $< 2,1$ ) и неактивного (ASDAS-СРБ  $< 1,3$ ) заболевания: в группе BCD-180 5 мг/кг – до 23,3% и 10,7%; в группе BCD-180 7 мг/кг – до 23,4% и 17,8%. В группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг доля пациентов, достигших статуса низкой активности и неактивного аксСпА, была значительно меньше – 18% и 6,0% соответственно.

Начиная с недели 1 и на протяжении всего плацебо-контролируемого периода снижение индексов BASDAI и BASFI в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг было статистически значимо более выраженным, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (рис. 6).

Очевидная положительная динамика клинических показателей на фоне введения препарата BCD-180 в обеих исследуемых дозах подтверждена объективным уменьшением выраженности признаков воспаления по данным МРТ: на неделе 24 в группе BCD-180 5 мг/кг индекс SPARCC по позвоночнику в среднем снизился на  $4,7 \pm 10,5$  балла, а в группе BCD-180 7 мг/кг – на  $6,8 \pm 10,8$  балла (скорректированное среднее (95% ДИ) составило  $-3,90$  ( $-7,42; -0,38$ ) и  $-6,02$  ( $-9,49; -2,55$ ) для сравнения групп BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг).



**Рис. 4.** Показатели эффективности (популяция FAS) – доля пациентов, достигших: А – ответа ASAS40 (40%-е улучшение по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society); Б – ASAS20 (20%-е улучшение по шкале ASAS); В – ASAS5/6 (улучшение по 5 из 6 критериев ASAS); Г – частичной ремиссии по ASAS (ASAS PR, partial remission); Д – клинически значимого улучшения по шкале Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CII, clinically important improvement); Е – значительного улучшения по шкале ASDAS (ASDAS-MI, major improvement); \* – статистически значимые различия между группами BCD-180 5 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг); \*\* – статистически значимые различия между группами BCD-180 7 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг); \*\*\* – статистически значимые различия между группами BCD-180 5 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг) и BCD-180 7 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг)

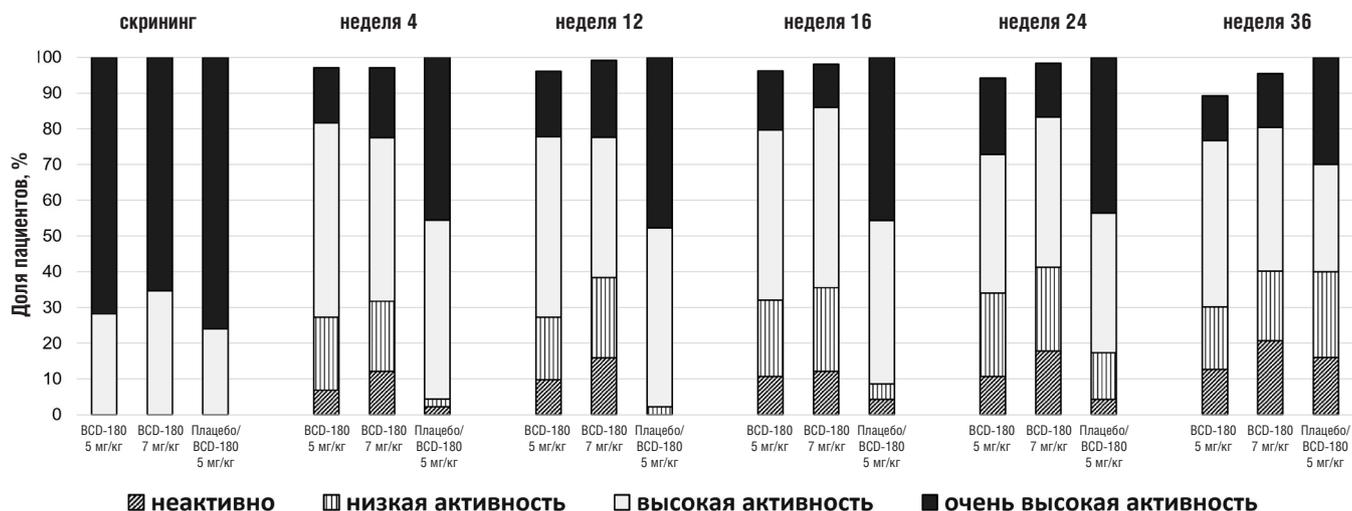


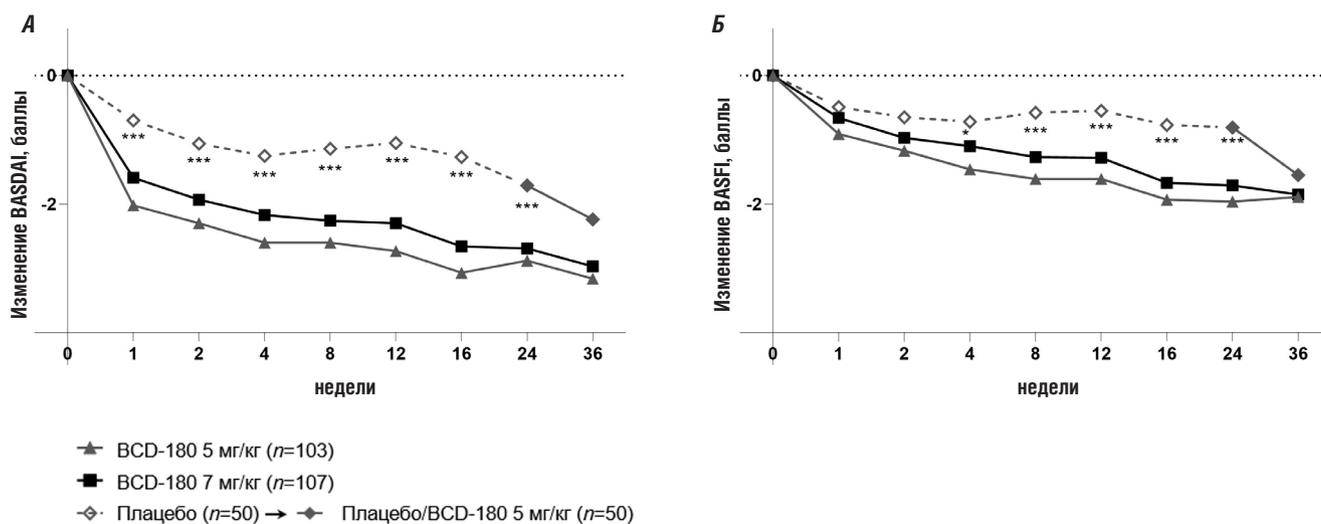
Рис. 5. Динамика активности заболевания по ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) по группам (популяция FAS)

Таблица 2. Основные результаты анализа эффективности на неделях 24 и 36 (популяция FAS)

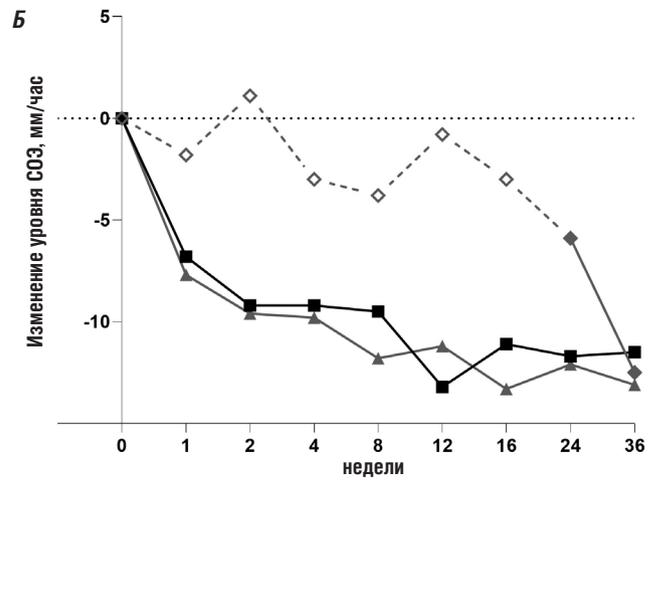
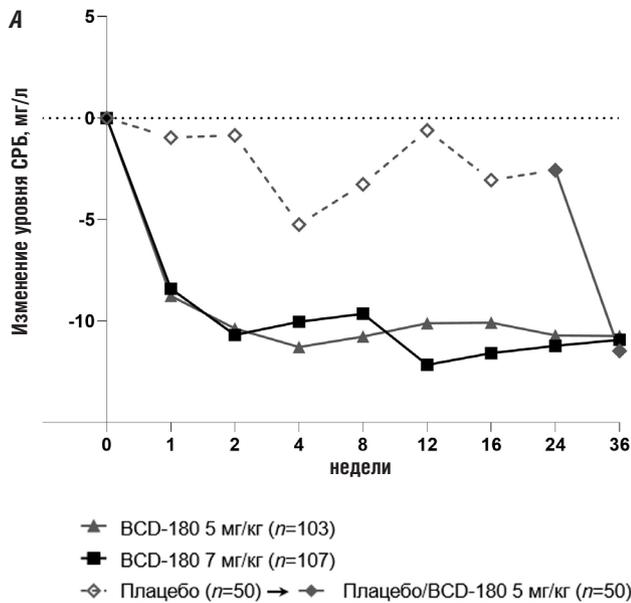
Параметры эффективности	BCD-180 5 мг/кг (N=103), n (%)	BCD-180 7 мг/кг (N=107), n (%)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50), n (%)
<b>Статус активности заболевания</b>			
<b>Неактивно (ASDAS-СРБ&lt;1,3)</b>			
Неделя 24	11 (10,7)	19 (17,8)	3 (6,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Неделя 36	13 (12,6)	22 (20,6)	8 (16,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
<b>Низкая активность (ASDAS-СРБ≥1,3 и ASDAS-СРБ&lt;2,1)</b>			
Неделя 24	24 (23,3)	25 (23,4)	9 (18,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Неделя 36	18 (17,5)	21 (19,6)	12 (24,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
<b>Высокая активность (ASDAS-СРБ≥2,1 и ASDAS-СРБ≤3,5)</b>			
Неделя 24	40 (38,8)	45 (42,1)	18 (36,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Неделя 36	48 (46,6)	43 (40,2)	15 (30,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	0,03 <sup>†</sup>	н. з.	–
<b>Очень высокая активность (ASDAS-СРБ&gt;3,5)</b>			
Неделя 24	22 (21,4)	16 (15,0)	20 (40,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	0,04 <sup>†</sup>	0,002 <sup>†</sup>	–
Неделя 36	13 (12,6)	16 (15,0)	15 (30,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
<b>ASAS20</b>			
Неделя 24	61 (59,2)	75 (70,1)	21 (42,0)
ОШ (95% ДИ)	3,44 (1,26; 9,36)	6,60 (2,41; 18,08)	Референс
Неделя 36	64 (62,1)	74 (69,2)	30 (60,0)
ОШ (95% ДИ)	1,84 (0,67; 5,08)	2,01 (0,73; 5,50)	Референс

Параметры эффективности	BCD-180 5 мг/кг (N=103), n (%)	BCD-180 7 мг/кг (N=107), n (%)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50), n (%)
<b>ASAS40</b>			
Неделя 24	42 (40,8)	55 (51,4)	12 (24,0)
ОШ (95% ДИ)	2,68 (1,03; 7,00)	5,10 (1,98; 13,17)	Референс
Неделя 36	41 (39,8)	54 (50,5)	18 (36,0)
ОШ (95% ДИ)	1,09 (0,44; 2,73)	2,05 (0,83; 5,05)	Референс
<b>Частичная ремиссия по ASAS</b>			
Неделя 24	15 (14,6)	17 (15,9)	4 (8,0)
ОШ (95% ДИ)	3,31 (0,76; 14,47)	2,59 (0,59; 11,44)	Референс
Неделя 36	18 (17,5)	24 (22,4)	10 (20,0)
ОШ (95% ДИ)	0,82 (0,22; 3,10)	1,17 (0,31; 4,38)	Референс
<b>Доля субъектов, достигших ответа ASAS5/6</b>			
Неделя 24	40 (38,8)	48 (44,9)	9 (18,0)
ОШ (95% ДИ)	5,33 (1,53; 18,59)	10,21 (2,94; 35,48)	Референс
Неделя 36	42 (40,8)	49 (45,8)	20 (40,0)
ОШ (95% ДИ)	0,91 (0,28; 2,94)	1,50 (0,47; 4,80)	Референс
<b>ASDAS-CII</b>			
Неделя 24	59 (57,3)	66 (61,7)	19 (38,0)
ОШ (95% ДИ)	3,88 (1,44; 10,43)	5,13 (1,89; 13,96)	Референс
Неделя 36	60 (58,3)	63 (58,9)	28 (56,0)
ОШ (95% ДИ)	1,60 (0,59; 4,28)	1,38 (0,51; 3,71)	Референс
<b>ASDAS-MI</b>			
Неделя 24	26 (25,2)	40 (37,4)	7 (14,0)
ОШ (95% ДИ)	2,80 (0,86; 9,15)	7,54 (2,35; 24,23)	Референс
Неделя 36	32 (31,1)	41 (38,3)	13 (26,0)
ОШ (95% ДИ)	1,53 (0,52; 4,51)	2,34 (0,80; 6,86)	Референс

**Примечание:** ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; ASAS20 – 20%-е улучшение по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ASAS40 – 40%-е улучшение по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society; ASAS5/6 – улучшение по 5 из 6 критериев по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society; ASDAS-CII – клинически значимое улучшение (clinically important improvement) по шкале Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS-MI – значительное улучшение (major improvement) по шкале Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Беньямини – Йекутили; н. з. – статистически не значимые различия; значения p приведены для статистически значимых различий; отношение шансов демонстрирует статистическую значимость, если 95%-й доверительный интервал для ОШ не включает единицу



**Рис. 6.** Изменение индексов: А – BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); Б – BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (популяция FAS, представлены средние значения)



**Рис. 7.** Изменение уровней: А – С-реактивного белка (СРБ, мг/л); Б – скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) (популяция FAS, представлены средние значения)

Динамика лабораторных маркеров воспаления также отражает эффективность исследуемого препарата. На протяжении 24 недель уровень высокочувствительного СРБ демонстрировал четкую тенденцию к снижению в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг по сравнению с исходным уровнем: на  $10,7 \pm 15,9$  и  $11,2 \pm 17,8$  мг/л соответственно (табл. 3), что было статистически значимо больше, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг. Сходные данные были получены по динамике СОЭ (рис. 7).

**Параметры эффективности в период с недели 24 по неделю 36**

Участникам исследования, получившим на неделях 0 и 12 инфузии плацебо, на неделе 24 впервые был введен BCD-180 (сенипрутук) в дозе 2,5 мг/кг (1/2 дозы, предусмотренной для группы). Данные на неделе 36 позволяют оценить клинические эффекты препарата сенипрутук после переключения с плацебо на активный препарат, а для групп BCD-180 5 мг/кг и 7 мг/кг – сохранение и удержание эффекта препарата в течение 6 месяцев после последней инфузии.

На неделе 36 в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг наблюдался рост показателей эффективности, в том числе ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, ASDAS-CII, ASDAS-MI (рис. 4; табл. 2), снижение индексов BASDAI и BASFI (рис. 6; табл. 3), а также снижение уровня маркеров воспаления СРБ и СОЭ (рис. 7; табл. 3). В это же время в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг наблюдалось удержание клинического эффекта по ключевым параметрам с тенденцией к дальнейшему росту показателей эффективности, таким образом, различия между группами препарата BCD-180 и Плацебо/BCD-180 5 мг/кг по большинству показателей эффективности не достигали статистической значимости (табл. 2).

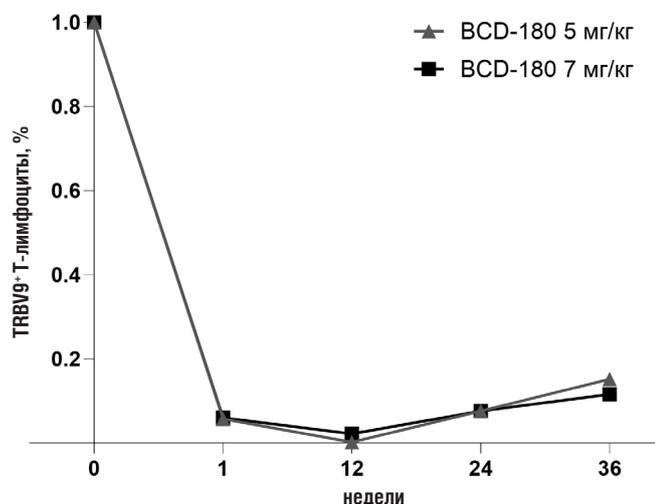
**Оценка фармакодинамики**

Через 1 неделю после первой инфузии и вплоть до недели 12 у абсолютного большинства пациентов, получивших препарат BCD-180, наблюдалась глубокая деплеция

**Таблица 3.** Основные результаты анализа эффективности на неделях 24 и 36: изменение значений параметров относительно исходного уровня (популяция FAS)

Параметры эффективности	BCD-180 5 мг/кг (N=103)	BCD-180 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50)
<b>BASDAI</b>			
Неделя 24	-2,88±1,750	-2,69±1,905	-1,71±2,130
Неделя 36	-3,16±1,919	-2,97±2,066	-2,24±1,996
<b>ASDAS-CPБ</b>			
Неделя 24	-1,47±0,873	-1,47±1,083	-0,81±0,938
Неделя 36	-1,57±0,964	-1,53±1,071	-1,38±0,977
<b>BASMI</b>			
Неделя 24	-0,54±0,790	-0,42±0,604	-0,16±0,56
Неделя 36	-0,60±0,791	-0,47±0,603	-0,36±0,74
<b>BASFI</b>			
Неделя 24	-1,96±1,981	-1,71±2,184	-0,81±2,167
Неделя 36	-1,89±2,144	-1,85±2,273	-1,55±2,061
<b>Оценка общей интенсивности боли в спине (BASDAI №2)</b>			
Неделя 24	-3,2±2,17	-3,2±2,25	-2,0±2,15
Неделя 36	-3,3±2,34	-3,5±2,49	-2,8±2,32
<b>СРБ (мг/л)</b>			
Неделя 24	-10,7±15,88	-11,2±17,76	-2,5±17,02
Неделя 36	-10,7 ±16,41	-10,9 ±14,86	-11,5 ±15,86
<b>СОЭ (мм/час)</b>			
Неделя 24	-12,1±19,27	-11,4±17,95	-5,9±19,53
Неделя 36	-13,0±18,23	-11,3±17,18	-12,2±19,79
<b>Изменение индекса SPARCC по позвоночнику относительно исходного уровня</b>			
Неделя 24	-4,7±10,51	-6,8±10,77	-0,8±8,47

**Примечание:** данные приведены в виде «среднее ± стандартное отклонение»; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index); СОЭ – скорость оседания эритроцитов; SPARCC – SpodyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index



**Рис. 8.** Оценка фармакодинамики: средние наблюдаемые значения относительной представленности TRBV9<sup>+</sup> T-лимфоцитов в периферической крови

TRBV9<sup>+</sup> T-лимфоцитов: значения исследуемого показателя были ниже нижнего предела количественного определения. На неделе 36 (перед 3-й инфузией) у части участников было отмечено нарастание уровня исследуемого показателя, однако его значения были приблизительно в 10 раз ниже исходных значений (рис. 8). Ассоциации снижения клинической эффективности препарата BCD-180 (сенипрутуг) с репопуляцией таргетных клеток не установлено.

#### Оценка безопасности

В целом препарат BCD-180 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и удовлетворительную переносимость (табл. 4). На протяжении 36 недель исследования какие-либо НЯ были зарегистрированы у 81,6% (84/103) пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг и у 86,9% (93/107) пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг. В большинстве случаев зарегистрированные события соответствовали 1–2-й степени тяжести (СТСАЕ 5.0). Нежелательные реакции (НР) – связанные, по мнению исследователя, с применением исследуемого препарата НЯ – на протяжении анализируемого периода зарегистрированы у 75,7% (78/103) и 81,3% (87/107) пациентов в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно. В большинстве случаев зарегистрированные события соответствовали 1–2-й степени тяжести.

Наиболее частыми НР являлись инфузионные реакции (ИР), зарегистрированные на протяжении 36 недель исследования у 61,2% (63/103) и 71% (76/107) пациентов в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно. Симптомы, составляющие клинику ИР, включали лихорадку, головную боль, озноб, рвоту, тошноту, жар, крапивницу, ларингит, боли в животе, слабость, гипертензию, гипотензию, зуд, одышку, эритему, тахикардию, бронхоспазм, дискомфорт в животе или грудной клетке, миалгию, брадикардию, головокружение, покраснение, гипотензию, артралгию и сыпь. В качестве наиболее частых проявлений ИР отмечены лихорадка, головная боль, озноб, тошнота и рвота. Обращает на себя внимание, что при каждой последующей инфузии препарата BCD-180 снижались частота и тяжесть ИР.

При первой инфузии исследуемого препарата BCD-180 (сенипрутуг) ИР были зарегистрированы у 60,2% (62/103) пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг (у 18/103 (17,5%) – 1-й степени; у 43/103 (41,7%) – 2-й степени; у 1/103 (1,0%) – 3-й степени тяжести) и у 76/107 (71,0%) пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг (у 13/107 (12,1%) – 1-й степени; у 60/107 (56,1%) – 2-й степени; у 3/107 (2,8%) – 3-й степени тяжести).

При второй инфузии препарата, на неделе 12, ИР были зарегистрированы у 5/100 (5%) пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг (у 3/100 (3,0%) – 1-й степени; у 2/100 (2,0%) – 2-й степени тяжести) и у 4/106 (3,8%) пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг (у 2/106 (1,9%) – 1-й степени; у 2/106 (1,9%) – 2-й степени тяжести).

На неделе 36 на фоне третьей инфузии препарата ИР наблюдались в единичных случаях – у 3/92 (3,3%) и у 1/103 (1,0%) пациентов, получивших инфузию в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно.

В группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг при первой инфузии препарата BCD-180 на неделе 24 ИР были зарегистрированы у 19/50 (38%) пациентов: у 2/50 (4,0%) – 1-й степени тяжести, у 14/50 (28%) – 2-й степени тяжести, у 3/50 (6,0%) – 3-й степени тяжести.

В рамках плацебо-контролируемого периода исследуемая терапия была прекращена у 2 пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг. У одного пациента причиной прекращения терапии явилась ИР умеренной степени тяжести, у второго участника – сочетание ИР, проявлением которой

**Таблица 4.** Общие данные по безопасности в рамках плацебо-контролируемого периода

Параметры	BCD-180 5 мг/кг (N=103), n (%)	BCD-180 7 мг/кг (N=107), n (%)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50), n (%)
Любые НЯ	84 (81,6)	93 (86,9)	23 (46,0)
Любые НР	78 (75,7)	87 (81,3)	11 (22,0)
Серьезные НР	3 (2,9)	1 (0,9)	0
НР 3-й и более степени тяжести (СТСАЕ 5.0)	3 (2,9)	5 (4,7)	0
<b>НР, зарегистрированные у 2% и более пациентов</b>			
Инфузионная реакция	63 (61,2)	76 (71,0)	3 (6,0)
степень 1	19 (18,4)	13 (12,1)	3 (6,0)
степень 2	43 (41,7)	60 (56,1)	0
степень 3	1 (1,0)	3 (2,8)	0
Лимфопения	4 (3,9)	3 (2,8)	0
степень 1	3 (2,9)	1 (0,9)	0
степень 2	1 (1,0)	2 (1,9)	0
Пирексия/повышение температуры тела	2 (1,9)	4 (3,7)	0
степень 1	0	2 (1,9)	0
степень 2	2 (1,9)	2 (1,9)	0
Синусовая брадикардия	3 (2,9)	2 (1,9)	1 (2,0)
степень 1	3 (2,9)	2 (1,9)	1 (2,0)

**Примечание:** нежелательные явления закодированы по MedDRA версии 25.1; субъекты с несколькими эпизодами одного нежелательного явления учтены один раз по максимальной степени; степень тяжести нежелательных явлений оценена по СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events); НЯ – нежелательные явления; НР – нежелательные реакции

Таблица 5. Нежелательные реакции, приведшие к прекращению исследуемой терапии

Пациент	Группа терапии	Нежелательная реакция	Симптомы	Степень тяжести по СТСАЕ 5.0	Продолжительность симптомов	Исход
Женщина, 28 лет	BCD-180 5 мг/кг	Инфузионная реакция	Головная боль	2	1 ч 46 мин	Восстановление/разрешение
			Лихорадка	2	38 ч 31 мин	
			Крапивница	2	29 ч	
Мужчина, 23 года	BCD-180 5 мг/кг	Инфузионная реакция	Брадикардия	2	16 мин	Восстановление/разрешение
		Дерматит аллергический	Сыпь, зуд	2	7 суток	Восстановление/разрешение

Примечание: СТСАЕ 5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events

являлась брадикардия, и аллергического дерматита умеренной степени тяжести (табл. 5). Таким образом, решение исследователей о прекращении терапии было обусловлено ограниченным опытом управления ИР и эмоциональной окраской симптоматики, не представляющей собой угрозы для жизни. Описанный единственный случай брадикардии соответствовал критериям серьезности, потребовав вмешательства для предотвращения ухудшения. У остальных пациентов развитие ИР требовало только коррекции скорости введения препарата сенипрутуг и/или симптоматической терапии.

В период до недели 24 НР, относящиеся к группе инфекционных заболеваний, отмечались редко – у 11/210 пациентов (4,2%) – и соответствовали легкой и средней степени тяжести по СТСАЕ 5.0. Самым частым проявлением была вирусная инфекция дыхательных путей, зарегистрированная у 3 пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг (1,2%); остальные события регистрировались в единичных случаях. В период с недели 24 до недели 36 инфекционные заболевания также были зафиксированы в редких случаях – у 3/210 (1,2%) пациентов, соответствовали средней степени тяжести и были представлены единичными случаями инфицированной кожной кисты, пневмонии и острого среднего отита.

#### Оценка иммуногенности BCD-180

Связывающие антитела к BCD-180 были выявлены у 13/256 (5,1%) участников КИ, начиная с недели 12 и далее на неделях 24 и 36. При этом нейтрализующие антитела не обнаружены.

#### Обсуждение

Мультифакторная природа и сложность иммунопатогенеза аксСпА предполагают различную выраженность клеточных и цитокиновых нарушений у отдельных пациентов, что определяет как особенности течения патологического процесса, так и различную эффективность терапевтических вмешательств. Для разработки новых мишеней и препаратов для лечения аксСпА, как и любого иммуновоспалительного заболевания, важно учитывать и потенциальный клинический эффект лекарственного препарата, и глубину его воздействия на иммунную систему. Таргетное воздействие препарата на аутореактивные Т-клетки представляется перспективным, т. к. позволяет влиять на инициальное звено иммунопатогенеза аксСпА, что, с одной стороны, создает предпосылки для эффективного подавления воспалительного каскада, а с другой – обеспечивает минимальное вмешательство в протективные функции иммунной системы.

В рамках основного плацебо-контролируемого периода исследования препарат BCD-180 (сенипрутуг) показал выраженную клиническую эффективность у пациентов с рентгенологически подтвержденным аксСпА. Доказательством гипотезы исследования о потенциальном превосходстве препарата BCD-180 (сенипрутуг) над плацебо в лечении пациентов с р-аксСпА (АС) было статистически значимо большее число пациентов, достигших ответа ASAS40 на фоне терапии сенипрутугом по сравнению с плацебо. Вместе с тем при оценке как первичной, так и вторичных конечных точек доза препарата BCD-180 7 мг/кг продемонстрировала более выраженный клинический эффект по сравнению с 5 мг/кг.

Статистически значимое снижение уровня СРБ уже в течение недели после первой инфузии демонстрирует выраженное влияние терапии сенипрутугом на системное воспаление. Несмотря на существенно большую эффективность сенипрутуга, однонаправленные изменения ряда параметров (СРБ, доли пациентов, достигших ответов ASAS20, ASAS40, ASDAS-СII и ASDAS-MI) как в группах активного препарата, так и в группе плацебо могут быть объяснены вкладом ГК, входящих в состав премедикации. Этот факт подтверждается особой динамикой указанных параметров в группе плацебо, когда первоначальное улучшение сменяется стагнацией или ухудшением по прошествии 4 недель после инфузии препарата и проведения премедикации, что четко отражает фармакодинамические и фармакокинетические характеристики ГК, отмеченные рядом авторов [19, 20].

В ходе оценки статуса активности заболевания по ASDAS-СРБ уже к 4-й неделе после начала терапии сенипрутугом продемонстрировано снижение доли пациентов в категории «очень высокая активность» с переходом в категории «высокая активность» и «низкая активность», а также появлением пациентов с неактивным заболеванием. Это согласуется с динамикой СРБ и отражает достаточно быстрое наступление клинического эффекта препарата, несмотря на то, что устранение аутореактивных Т-клеток не сопровождается прямым влиянием на снижение уровня провоспалительных цитокинов.

При лечении сенипрутугом пациентов с аксСпА наиболее характерными НР явились ИР, представляющие собой отражение механизма действия, связанного с деплецией Т-лимфоцитов и синдромом высвобождения цитокинов. Обращает внимание, что наибольшая частота ИР наблюдалась в ходе первого введения и существенно снижалась до единичных случаев при второй и третьей инфузиях. Схожий профиль безопасности наблюдался у анти-CD20 и анти-CD52 препаратов, зарегистрированных

для терапии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний. Несмотря на то, что подавляющее большинство инфузионных реакций при введении сенипрутуга имели умеренную и легкую степень выраженности, соблюдение предложенной схемы премедикации, доступность неотложной помощи и квалифицированное наблюдение во время и после инфузии является необходимым.

Благоприятный профиль безопасности препарата сенипрутуга в отношении инфекционных НР обусловлен высокой прецизионностью, или точностью, воздействия на иммунную систему с устранением лишь 4% Т-лимфоцитов, имеющих в своем клеточном рецепторе сегмент TRBV9. Это определяет отсутствие значимой системной иммуносупрессии и избыточного подавления функций Т-клеточного звена и провоспалительных цитокинов с сохранением адаптивного иммунного ответа. Увеличение длительности применения сенипрутуга не сопровождалось ростом инцидентности НЯ.

Таким образом, полученные результаты доказывают, что сенипрутуг является эффективным средством терапии пациентов с активным р-аксСПА с благоприятным профилем безопасности.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. Работа коллектива РНИМУ им. Н.И. Пирогова поддержана грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2019-1789.

### 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 Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Пухтинская П.С., Морозова М.А., Виндерская Г.А. являются сотрудниками компании АО «БИОКАД».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-660 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):95-102. doi: 10.1093/rheumatology/kew367
3. Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: What, when and how? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 4):iv79-iv89.
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.
5. Walsh JA, Saffore CD, Collins EB, Ostor A. Clinical and economic benefit of advanced therapies for the treatment of active ankylosing spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2023;10(5):1385-1398.
6. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, Fernández-Carballedo C, Gratacós J. Treatment failure in axial spondyloarthritis: Insights for a standardized definition. *Adv Ther*. 2022;39(4):1490-1501.
7. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):343-350.
8. Del Vescovo S, Venerito V, Iannone C, Lopalco G. Uncovering the underworld of axial spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6463. doi: 10.3390/ijms24076463
9. Garrido-Mesa J, Brown MA. T cell repertoire profiling and the mechanism by which HLA-B\*27 causes ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(12):398-410.
10. Komech EA, Pogorelyy MV, Egorov ES, Britanova OV, Rebrikov DV, Bochkova AG, et al. CD8+ T cells with characteristic T cell receptor beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1097-1104.
11. Faham M, Carlton V, Moorhead M, Zheng J, Klinger M, Pepin F, et al. Discovery of T cell receptor  $\beta$  motifs specific to HLA-B\*27-positive ankylosing spondylitis by deep repertoire sequence analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):774-784.
12. Komech EA, Koltakova AD, Barinova AA, Minervina AA, Salnikova MA, Shmidt EI, et al. TCR repertoire profiling revealed antigen-driven CD8+ T cell clonal groups shared in synovial fluid of patients with spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2022;13:973243.
13. Yang X, Garner LI, Zvyagin IV, Paley MA, Komech EA, Jude KM, et al. Autoimmunity-associated T cell receptors recognize HLA-B\*27-bound peptides. *Nature*. 2022;612(7941):771-777. doi: 10.1038/s41586-022-05501-7
14. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, Shagina IA, Aleksandrov AA, Ustyugov YY, et al. Targeted depletion of TRBV9(+) T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023;29(11):2731-2736.
15. Израельсон МА, Степанов АВ, Староверов ДБ, Шагина ИВ, Мисорин АК, Евстратьева АВ, и др. Тестирование моноклональных антител к Т-клеточному рецептору, ассоциированному с анкилозирующим спондилитом. *Вестник РГМУ*. 2018;(5):83-92. [Israelson MA, Stepanov AV, Staroverov DB, Shagina IA, Misorin AK, Evstratieva AV, et al. Testing of monoclonal antibodies against the T-cell receptor associated with ankylosing spondylitis. *Bulletin of RSMU*. 2018;(5):83-92 (In Russ.)]. doi: 10.24075/brsmu.2018.064
16. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis. EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev. 1, Corr. 1. 2017. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis#current-effective-version-section> (Accessed: 24th December 2021).
17. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
18. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillion SS, Krishnananthan R, Stone M, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(4):502-509.
19. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed

disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811-1818.

20. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Поддубный ДА. Эффективность и безопасность вводимого внутривенно метилпреднизолона для лечения пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты 12-недельного открытого пилотного

исследования (МЕТАЛЛ). *Терапевтический архив.* 2015;87(5):47-52. [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Poddubnyi DA. Efficacy and safety of intravenous methylprednisolone in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a 12-week, prospective, open-label, pilot (METALL) study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):47-52 (In Russ.)].

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>  
 Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>  
 Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
 Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>  
 Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>  
 Лапшина С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>  
 Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
 Сомов Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8874-3663>  
 Лукьянов С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7734-2402>  
 Чудаков Д.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-790X>  
 Звягин И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1769-9116>  
 Британова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6295-1392>  
 Королев М.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>  
 Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>  
 Кастанаян А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>  
 Елисеева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9089-3321>  
 Самигулина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>  
 Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>  
 Антипова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>  
 Смакотина С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0304-4263>  
 Соболева В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7794-3190>  
 Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>  
 Плаксина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>  
 Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>  
 Сорока Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>  
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>  
 Ребров А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>  
 Кропотина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>  
 Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>  
 Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>  
 Линькова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>  
 Пухтинская П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>  
 Морозова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>  
 Виндерская Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3025-198X>

# Динамика модифицированных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом на фоне 5-летней терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6

Е.В. Герасимова<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, И.Г. Кириллова<sup>1</sup>, Д.А. Герасимова<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

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

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

**Контакты:** Герасимова Елена Владимировна, [gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru)  
**Contacts:** Elena Gerasimova, [gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru)

Поступила 31.03.2023  
Принята 12.01.2024

Влияние ингибитора рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом (РА) остается малоизученным, особенно при его длительном применении. **Цель** исследования – изучить влияние терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 тоцилизумабом (ТЦЗ) на динамику модифицируемых факторов риска (ФР), суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), структурные изменения сонных артерий (СА) и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ревматоидным артритом в течение 260-недельного периода наблюдения. **Материал и методы.** В исследование включены 37 пациентов с активным РА (32 женщины, 5 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 56 [48; 68] лет, продолжительности болезни – 92 [49; 158] месяца; оценка по DAS28 (Disease Activity Score 28) – 6,2 [5,5; 6,7]. Все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 86% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Всем пациентам назначался ТЦЗ по 8 мг/кг внутривенно (в/в) каждые 4 недели. 60% больных позднее перешли на подкожное введение препарата в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Медиана продолжительности курса в/в инфузий у них составила 192 [176; 210] недели. У 51% пациентов с РА проводилась монотерапия ТЦЗ, у 49% – комбинированная терапия ТЦЗ с БПВП. Статины получали 17 (46%) больных (7 из них начали эту терапию до включения в исследование, 10 – после). Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР; рассчитан суммарный ССР по шкале mSCORE; атеросклеротическое поражение сосудов диагностировалось при обнаружении атеросклеротических бляшек СА. Медиана периода наблюдения составила 260,4 [251,5; 283,4] недели. **Результаты.** После 260 недель терапии ТЦЗ ремиссия РА наблюдалась у 32 (86%), низкая активность – у 5 (14%) больных. За время наблюдения частота модифицируемых ФР и суммарный ССР статистически значимо не изменились; зафиксировано повышение индекса массы тела (ИМТ) на 11%; уменьшилось число больных с гиперхолестеринемией и сниженным уровнем холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У пациентов без терапии статинами статистически значимых изменений в липидном спектре крови замечено не было. В группе пациентов, получающих статины, было отмечено увеличение содержания ХС ЛПВП на 43%, снижение уровня ХС на 15%, индекса атерогенности – на 56% ( $p < 0,01$  во всех случаях); выявлены ассоциации между  $\Delta$ ХС и  $\Delta$ С-реактивного белка (СРБ) ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,04$ ),  $\Delta$ ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и  $\Delta$ СРБ ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,03$ ). Статистически значимых структурных изменений СА у больных РА к концу 260-й недели терапии ТЦЗ выявлено не было. Исходно толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ) СА положительно умеренно коррелировала с возрастом ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ), систолическим артериальным давлением ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,01$ ) и слабо – с параметрами липидного спектра: ХС ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,01$ ) и ХС ЛПНП ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,01$ ). Новых ассоциаций ТИМ СА к концу наблюдения, как и связи величины ТИМ с показателями активности РА и проводимой терапией, выявлено не было. К окончанию исследования распределение больных по величине mSCORE и уровню ССР существенно не изменилось. Частота развития ССО составила 0,54 на 100 пациенто-лет за 260-недельный период применения ТЦЗ. **Заключение.** На фоне длительной терапии ТЦЗ у больных РА не отмечено увеличения ССР и значимых структурных изменений СА. Необходимо динамическое наблюдение за липидным спектром крови и ССР у пациентов с РА, получающих ТЦЗ. Терапия статинами позволяет успешно контролировать дислипидемию у пациентов с РА, длительно получающих ТЦЗ. **Ключевые слова:** ингибитор рецепторов интерлейкина 6, тоцилизумаб, традиционные факторы риска, дислипидемия, суммарный сердечно-сосудистый риск, SCORE, атеросклеротическое поражение сосудов. **Для цитирования:** Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Кириллова ИГ, Герасимова ДА, Насонов ЕЛ. Динамика модифицированных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом на фоне 5-летней терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(1):81–89.

DYNAMICS OF MODIFIED CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF 5-YEAR THERAPY WITH AN INTERLEUKIN 6 RECEPTOR INHIBITOR

Elena V. Gerasimova<sup>1</sup>, Tatiana V. Popkova<sup>1</sup>, Irina G. Kirillova<sup>1</sup>, Daria A. Gerasimova<sup>2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

The effect of an inhibitor of interleukin (IL) 6 receptors on the state of the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis (RA) remains poorly understood, especially with its long-term use.

**The aim** – to study the effect of therapy with the IL-6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) on the dynamics of modifiable risk factors (RF), total cardiovascular risk (CVR), structural changes in the carotid arteries (CA) and the incidence of cardiovascular complications (CVC) in patients with rheumatoid arthritis during the 260-week follow-up period.

**Material and methods.** The study included 37 patients with active RA (32 women and 5 men) with ineffectiveness and/or intolerance to disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs); median age was 56 [48; 68] years, disease duration was 92 [49; 158] months; DAS28 (Disease Activity Score 28) – 6.2 [5.5; 6.7] points; all patients were seropositive for rheumatoid factor (RF), 86% – for antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP). Patients received TCZ therapy 8 mg/kg intravenously every 4 weeks; after 192 [176; 210] weeks, 60% of patients switched to subcutaneous administration of the drug at a dose of 162 mg once a week. In 51% of patients with RA, TCZ monotherapy was performed, in 49% – combination therapy of TCZ with DMARDs. Statins were received by 17 (46%) patients, including 7 patients before and 10 after inclusion in the study. All patients underwent an assessment of traditional risk factors, the total cardiovascular risk was calculated using the mSCORE scale, atherosclerotic vascular lesions were assessed by the detection of atherosclerotic plaques (ASP) of CA. The observation period was 260.4 [251.5; 283.4] weeks.

**Results.** After 260 weeks of TCZ therapy, RA remission was observed in 32 (86%) patients, low activity – in 5 (14%) patients. During the observation period, the frequency of modified RF and the total CVR did not change significantly, an increase in body mass index (BMI) by 11% was recorded, the number of patients with hypercholesterolemia and a reduced level of HDL cholesterol (C) decreased. In patients without statin therapy, there were no significant changes in the blood lipid spectrum. In the group of patients receiving statins, there was an increase in HDL-C by 43%, a decrease in cholesterol levels by 15%, atherogenic index (AI) by 56% ( $p < 0.01$  in all cases) and associations between the dynamics of  $\Delta$ cholesterol and  $\Delta$ CRP ( $r = 0.35$ ;  $p = 0.04$ ),  $\Delta$ LDL-C and  $\Delta$ CRP ( $r = 0.41$ ;  $p = 0.03$ ). Significant structural changes in CA in RA patients by the end of 260 weeks of TCZ therapy were not identified. Initially, intima-media thickness (IMT) CA positively moderately correlated with age ( $r = 0.7$ ;  $p < 0.01$ ), BMI ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.01$ ), systolic blood pressure (SBP) ( $r = 0.62$ ;  $p < 0.01$ ) and weakly with lipid spectrum parameters – cholesterol ( $r = 0.29$ ;  $p < 0.01$ ), LDL-C ( $r = 0.36$ ;  $p < 0.01$ ). No new associations of IMT CA by the end of the observation, as well as the relationship of the IMT CA value with the indicators of RA activity and the ongoing therapy, were identified. By the end of the study, the distribution of patients by mSCORE value and CVR level did not change significantly. The incidence of CVC was 0,54 per 100 patient-years over a 260-week period of TCZ use.

**Conclusion.** Against the background of long-term TCZ therapy in RA patients, there was no increase in CVR and significant structural changes in CA. It is necessary to dynamically monitor the blood lipid profile and CVR in RA patients receiving TCZ therapy. Statin therapy can successfully control dyslipidemia in RA patients who receive long-term TCZ.

**Key words:** interleukin 6 receptor inhibitor, tocilizumab, traditional risk factors, dyslipidemia, total cardiovascular risk, SCORE, atherosclerotic vascular disease

**For citation:** Gerasimova EV, Popkova TV, Kirillova IG, Gerasimova DA, Nasonov EL. Dynamics of modified cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis on the background of 5-year therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):81–89 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-81-89

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким кардиоваскулярным риском. Установлено, что преждевременная смертность при РА связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО), обусловленных прогрессированием атеросклероза [1–3].

К причинам ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом, у больных РА относят накопление традиционных факторов риска (ФР) ССЗ, хроническое воспаление и побочные эффекты противоревматической терапии [3, 4]. Ведущим из провоспалительных цитокинов, гиперпродукция которых может оказывать влияние на уровень липидов крови и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, является интерлейкин (ИЛ) 6 [5–7].

Важное место в профилактике ССО занимает раннее назначение эффективной противовоспалительной терапии, которая позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снижать риск сердечно-сосудистых катастроф [8, 9]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Эти медикаменты, с одной стороны, обладают «антиатерогенным» действием за счет подавления воспалительного компонента атеротромбоза, с другой – могут оказывать влияние на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови [10, 11], тем самым влияя на риск сердечно-сосудистых катастроф.

Перспективным препаратом, успешно применяемым для лечения пациентов с высокой активностью РА, является ингибитор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие рецепторы ИЛ-6. Долгосрочная эффективность и безопасность терапии ТЦЗ у больных РА была продемонстрирована в ряде исследований [12, 13]. Однако влияние ингибитора рецепторов ИЛ-6 на состояние сердечно-сосудистой системы у больных РА остается недостаточно изученным, особенно при его длительном использовании.

**Цель** исследования – изучить влияние терапии тоцилизумаба на динамику модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), структурные изменения сонных артерий (СА) и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным артритом в течение 260-недельного периода наблюдения.

### Материал и методы

Включено 37 пациентов с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2015 по 2022 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Большинство из них (86%) были женского пола, медиана возраста составила 56 [48; 68] лет, длительности РА – 92 [49; 158] месяца. Ранняя стадия РА зафиксирована у 2 (5%), развернутая – у 11 (30%), поздняя – у 24 (65%) больных. Активность РА была высокой (DAS28 (Disease Activity Score 28) >5,6; SDAI (Simplified Disease Activity Index) >26 или CDAI (Clinical Disease Activity Index) >22) у всех пациентов, медиана DAS28 – 6,2 [5,5; 6,7], SDAI – 35 [29; 41], CDAI – 31 [24; 37]. Внеуставные проявления имели более половины (59%) больных. Все пациенты были серопозитивны по IgM-ревматоидному фактору (РФ), 86% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦПП) (табл. 1).

У всех больных в анамнезе наблюдалось отсутствие лечебного эффекта или непереносимость двух и более базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). ТЦЗ назначался в дозе 8 мг/кг внутривенно (в/в) капельно

с интервалом в 4 недели; у 51% – в виде монотерапии, у 49% – в комбинации с БПВП. Части больных (60%) в/в введение препарата позднее было заменено на подкожное в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Медиана длительности курса в/в инфузий у этих пациентов составила 192 [176; 210] недели. На момент включения в исследование 19 (51%) больных принимали глюкокортикоиды (ГК; медиана дозы в пересчете на преднизолон – 7,5 [5,5; 10,4] мг/сут.), 25 (68%) – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 7 (19%) – статины. После включения в исследование еще 10 пациентам был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Медиана периода наблюдения составила 260,4 [251,5; 283,4] недель. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

В исследование не включались лица старше 70 лет, а также имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association), тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточность), состояния, препятствующие проведению терапии ГИБП.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ. Для расчета суммарного ССР была использована модифицированная шкала mSCORE, рассчитанная с поправкой ( $\times 1,5$ ), рекомендованная EULAR для больных РА.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом при включении в исследование ( $n=37$ )

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	56 [48; 68]
Пол (женщины/мужчины), $n$ (%)	32 (86) / 5 (14)
Длительность заболевания (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	92 [49; 158]
Стадия, $n$ (%)	
ранняя	2 (5)
развернутая	11 (30)
поздняя	24 (65)
Внесуставные проявления, $n$ (%)	22 (59)
DAS-28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,5; 6,7]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [29; 41]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [24; 37]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,75 [1,25; 2,125]
РФ+, %	100
АЦЦП+, %	86
Непереносимость БПВП, %	19
Неэффективность двух или более БПВП, %	81
MT + Лефлуномид + сульфасалазин, $n$	5
MT + Лефлуномид, $n$	13
MT + сульфасалазин, $n$	12
ГК, %	51
НПВП, %	68
Статины, %	19

**Примечание:** DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; MT – метотрексат; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Исследование сонных артерий (СА) проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сосудов диагностировали при обнаружении атеросклеротической бляшки (АСБ) – локального увеличения СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или при толщине комплекса интима-медиа (ТИМ)  $>1,5$  мм с протрузией в сторону просвета сосуда [14]. Утолщение комплекса интима-медиа регистрировали при ТИМ  $\geq 0,9$  мм.

Концентрацию ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами; ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛПНП = ХС - ТГ/5 - ХС\ ЛПВП$ . Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле:  $ИА\ (усл.\ ед.) = (ХС - ЛПВП) / ЛПВП$ . Уровень С-реактивного белка (СРБ) и IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы AxisShield (Великобритания).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины, для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, по качественным –  $\chi^2$  (для малого числа наблюдений – с поправкой Йетса). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Доля пациентов с РА, достигших ремиссии (DAS28  $< 2,6$ , SDAI  $\leq 3,3$  или CDAI  $\leq 2,8$ ), после 260 недель терапии ТЦЗ составила 86%, низкая активность заболевания ( $2,6 < DAS28 < 3,1$ , SDAI = 3,3–11 или CDAI = 2,8–10) достигнута в 14% случаев. К окончанию исследования отмечено значительное снижение DAS28, HAQ (Health Assessment Questionnaire), концентрации СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 2); ни один пациент не получал НПВП, 10 из 19 больных (53%) удалось отменить ГК ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 2.** Динамика основных показателей воспалительной и иммунологической активности, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Пациенты ( $n=37$ )	
	до лечения	через 260 недель
DAS28	6,2 [5,5; 6,7]	2,1 [1,5; 2,9]*
SDAI	35 [29; 41]	2,8 [1,9; 3,5]
CDAI	31 [24; 37]	2,1 [1,5; 3,1]
HAQ	1,75 [1,25; 2,125]	0,5 [0,25; 1,0]*
IgM-РФ, МЕ/мл	226,0 [40,8; 568,0]	75,9 [23,4; 282]
АЦЦП, Ед/мл	300 [30; 300]	285 [32; 300]
СРБ, мг/л	29,0 [11,0; 80,8]	0,3 [0,1; 2,1]*
СОЭ, мм/ч	45 [30; 67]	5 [3; 11]*

**Примечание:** DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; IgM – иммуноглобулин М; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; \* –  $p < 0,01$

На момент включения в исследование при оценке традиционных ФР дислипидемия зарегистрирована у 25 (68%), артериальная гипертензия (АГ) – у 24 (65%), избыточная масса тела – у 20 (54%), отягощенная наследственность по ССЗ – у 13 (35%), курение – у 5 (14%) пациентов. У каждого третьего больного выявлялось сочетание трех и более традиционных ФР ССЗ. Из числа проявлений дислипидемии гиперхолестеринемия была выявлена у 68%, повышение уровня ХС ЛПНП – у 70%, снижение уровня ХС ЛПВП – у 33%, гипертриглицеридемия – у 19% больных. Среди больных РА были зарегистрированы 3 (8%) случая сахарного диабета 2-го типа, 2 (5%) случая стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) I ФК (один из этих больных перенес инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST более 5 лет назад и одно стентирование коронарных артерий более 2 лет назад), в 2 (5%) случаях отмечалась ХСН I и II ФК. Через 260 недель модифицируемые ФР (дислипидемия, АГ, избыточная масса тела, курение) встречались с прежней частотой (табл. 3). Отмечено уменьшение числа больных с гиперхолестеринемией и с пониженным содержанием ХС ЛПВП крови; число лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП и ТГ за время наблюдения статистически значимо не изменилось. К окончанию исследования у большинства (70%) больных зафиксировано увеличение индекса массы тела (ИМТ), у 5 из них перестал определяться дефицит массы тела, у 6 масса тела перешла в избыточную. 3 больных прекратили курить, но это не оказало существенного влияния на распространенность данного ФР при повторном обследовании.

Для анализа динамики липидного спектра крови были сформированы две группы: в первой больные получали статины ( $n=17$ ), во второй такое лечение не проводилось ( $n=20$ ). В конце наблюдения в 1-й группе обнаружено снижение уровня ХС на 15%, увеличение содержания ХС ЛПВП на 43% и, соответственно, снижение ИА на 56%; концентрация ХС ЛПНП и ТГ не менялась (табл. 4). Каких-либо неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с терапией статинами, у пациентов, получавших в течение 260 недель ТЦЗ, нами не зафиксировано. Во 2-й группе статистически значимых колебаний липидного спектра крови не отмечено. Почти у трети (35%) пациентов 2-й группы наблюдалась отрицательная динамика липидного спектра крови (увеличение концентрации ХС ЛПНП и ТГ на 35–44%, снижение уровня ХС ЛПВП на 15–25%), нивелируемая в целом по группе за счет некоторого улучшения (на 10–15%) липидного спектра у части больных.

В 1-й группе обнаружена корреляционная связь  $\Delta$ СРБ с  $\Delta$ ХС и  $\Delta$ ХС ЛПНП ( $r=0,41$ ;  $p=0,03$  во всех случаях), во 2-й группе – аналогичных связей не выявлено.

**Таблица 3.** Динамика частоты модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и индекса массы тела у больных ревматоидным артритом за 260 недель терапии тоцилизумабом

Показатели	Пациенты (n=37)	
	до лечения	через 260 недель
Дислипидемия, n (%)	25 (68)	19 (51)
ХС>5,0 ммоль/л, n (%)	25 (68)	7 (19)*
ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л у мужчин или <1,2 ммоль/л у женщин, n (%)	9 (33)	2 (5)*
ХС ЛПНП>2,6 ммоль/л, n (%)	26 (70)	18 (49)
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	7 (19)	11 (27)
АГ, n (%)	24 (65)	28 (76)
Дефицит массы тела, n (%)	5 (14)	–
Избыточная масса тела, n (%)	20 (54)	26 (65)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Me [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [21,5;32,1]	29,1 [27,3;34,1]*
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	13 (35)	–
Курение, n (%)	5 (14)	2 (5)

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

Исходно среди больных РА отмечалась высокая распространенность АСБ СА. В 20 (54%) случаях выявлена одна, в 4 (11%) – две АСБ СА; кроме того, у 20 (54%) пациентов зафиксировано утолщение ТИМ СА (табл. 5). Некоторое нарастание ТИМ СА за время наблюдения отмечалось с обеих сторон, однако статистически значимых изменений данного показателя не выявлено. У 3 (8%) больных обнаружены новые АСБ СА: у двоих впервые и у одного – новая АСБ в правой СА. Каких-либо статистически значимых различий по ТИМ СА и частоте обнаружения АСБ у больных 1-й и 2-й групп не было ни при включении в исследование, ни в конце наблюдения.

Исходно ТИМ СА положительно умеренно коррелировала с возрастом ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ), ИМТ ( $r=0,37$ ;  $p<0,01$ ), систолическим артериальным давлением (САД) ( $r=0,62$ ;  $p<0,01$ ) и слабо – с параметрами липидного спектра: ХС ( $r=0,29$ ;  $p<0,01$ ), ХС ЛПНП ( $r=0,36$ ;  $p<0,01$ ). Новых ассоциаций ТИМ к концу наблюдения, как и связи ТИМ с показателями активности РА (DAS28, уровень СРБ, СОЭ) и проводимой терапией, не выявлено.

**Таблица 4.** Динамика показателей липидного спектра крови у больных ревматоидным артритом 1-й и 2-й групп, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=20)	
	до лечения	через 260 недель	до лечения	через 260 недель
ХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,0]*	4,4 [3,2; 4,1]*	4,9 [4,4; 6,2]	5,3 [4,6; 6,6]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,0; 1,5]*	2,0 [1,5; 2,2]*	1,6 [1,3; 1,8]	1,9 [1,3; 2,1]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,5; 3,4]	2,9 [2,2; 3,8]	3,4 [2,8; 3,6]	3,0 [2,3; 4,2]
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,5]	1,1 [0,8; 1,5]	1,1 [0,9; 1,4]	1,4 [1,0; 1,9]
Индекс атерогенности	2,7 [2,1; 3,2]*	1,2 [1,0; 2,7]*	2,1 [1,8; 2,6]	1,8 [1,3; 2,8]

**Примечание:** ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; \* –  $p<0,01$ ; полужирным выделено значение между выделенными показателями в 1-й группе

**Таблица 5.** Динамика толщины комплекса «интима-медиа» сонной артерии у больных ревматоидным артритом (n=37)

Показатели	До лечения	Через 5 лет
Увеличение ТИМ СА, %	54	59
АСБ СА, %:		
нет	35	27
1 АСБ	54	59
≥2 АСБ	11	14
ТИМ СА максимальная слева, мм	0,9 [0,7; 0,9]	1,1 [0,8; 1,4]
ТИМ СА максимальная справа, мм	0,8 [0,6; 0,9]	1,0 [0,8; 1,1]

**Примечание:** ТИМ – толщина комплекса «интима-медиа»; СА – сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка

К окончанию исследования существенно не изменилось распределение больных по величине mSCORE и уровню ССР. Медиана mSCORE составила 2,4% в начале исследования и 3,1% к его окончанию ( $p>0,05$ ). Очень высокий ССР по шкале mSCORE в начале исследования выявлен у 29 (78%) больных, причем у 25 (68%) из них он был обусловлен диагностированным атеросклерозом СА, сахарным диабетом 2-го с поражением органов-мишеней. К концу исследования в эту группу риска вошел еще один человек с величиной mSCORE, увеличившейся с 7 до 11%. У единичных больных обнаружен умеренный (у 5% и 8%) и низкий (у 17% и 11%) ССР в начале и в конце исследования соответственно.

На 22-й неделе терапии ТЦЗ у мужчины 66 лет со стабильной стенокардией II ФК было зафиксировано развитие ИМ, потребовавшего экстренного рентген-эндоваскулярного лечения в объеме чрескожной баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Пациент получал комбинированную терапию ТЦЗ с метотрексатом, которая была продолжена в прежнем объеме. У другой пациентки 68 лет на 24-й неделе терапии ТЦЗ развилась нестабильная стенокардия, купированная консервативным лечением. У остальных пациентов в течение 260 недель наблюдения клиническая симптоматика ИБС не возникла. Случаев инсульта у наших больных зафиксировано не было. Таким образом, частота развития ССО составила 0,54 на 100 пациенто-лет за 260-недельный период применения ТЦЗ.

## Обсуждение

Результаты, полученные ранее [15] и в ходе настоящей работы, свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТЦЗ у больных РА: ремиссия по DAS28 наблюдалась у 64% пациентов после 12 месяцев и у 86% – после 5 лет терапии ТЦЗ. Результаты 5-летнего исследования AMBITION подтверждают устойчивую и возрастающую с течением времени эффективность монотерапии ТЦЗ: доля пациентов, достигших клинической ремиссии по DAS28 через 24 и 264 недели, составила 40,2% и 65,2% соответственно [12].

Что касается безопасности использования ингибиторов рецепторов ИЛ-6 в отношении сердечно-сосудистой системы, то получены обнадеживающие результаты их кратковременного применения [10, 15–17]; данных о влиянии длительной терапии гораздо меньше.

В нашем исследовании у пациентов с РА традиционные ФР до назначения и после 260 недель терапии ТЦЗ встречались с одинаковой частотой; также за период наблюдения не изменились величины mSCORE и ССР. К окончанию исследования у больных РА статистически значимо увеличился ИМТ – его прирост составил в среднем 11%. В большинстве работ по изучению динамики антропометрических показателей на фоне терапии ингибитором ИЛ-6 было зарегистрировано повышение ИМТ [18, 19]. I. Choi и соавт. [19] у больных РА после 24, 48 и 72 недель лечения ТЦЗ наблюдали увеличение массы тела на 0,7 кг, 1,2 кг и 1,1 кг при среднем процентном изменении веса по сравнению с исходным уровнем на 1,3%, 2,2% и 2,0% соответственно.

Показано, что повышение веса у больных РА, получающих ТЦЗ, происходит за счет увеличения мышечной, но не жировой массы [18, 20]. В исследовании ADIPRAT при использовании метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у 107 пациентов с РА выявлено значительное увеличение общей безжировой массы на 1 кг и 1,3 кг после 6 и 12 месяцев использования ТЦЗ соответственно ( $p<0,05$ ) [18].

Известно, что ИЛ-6 представляет собой миокин, т. е. цитокин, продуцируемый и высвобождаемый миоцитами под действием сократительной активности. Ингибирование ИЛ-6 может приводить к уменьшению мышечной атрофии [21]. Известно, что повышение уровня ИЛ-6 связано с кахексией, и ингибиторы ИЛ-6 используются в качестве возможных вспомогательных средств при лечении онкологических больных для предотвращения этого катаболического эффекта [22].

Большинство исследований [10, 23–26] и проведенные метаанализы [11, 27, 28] свидетельствуют о нарастании уровня липидов крови на фоне терапии ингибиторами рецепторов ИЛ-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.

Объединенный отчет о безопасности ТЦЗ, представленный по материалам 5 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и их долгосрочных расширенных исследований (AMBITION, RADIATE, TOWARD, OPTION, LITHE), продемонстрировал, что повышение содержания липидов в сыворотке крови у пациентов отмечалось уже через 6 недель после первой инфузии ТЦЗ и сохранялось на этом уровне в течение 104 недель лечения [26].

Позже G. Navarro и соавт. [28], обобщив данные РКИ AMBITION, TOWARD и LITHE, отметили, что у 33% пациентов с РА, получающих ТЦЗ в дозе 8 мг/кг, наблюдалось клинически значимое повышение уровня ХС и ХС ЛПНП. У наших больных РА, не получающих статины, после 260 недель использования ТЦЗ каких-либо негативных изменений липидного спектра крови зафиксировано не было, однако примерно у трети из них отмечалось статистически значимое нарастание уровня ХС ЛПНП и снижение содержания ХС ЛПВП. В исследовании M. Soubrier и соавт. [24] у 30% пациентов, не получающих статины, после 2 лет применения ТЦЗ наблюдалось увеличение уровня ХС ЛПНП с  $<3,4$  ммоль/л в начале исследования до  $\geq 3,4$  ммоль/л к его окончанию.

В настоящее время остается неясным, влияет ли повышенный уровень липидов на ССР у больных РА, получающих ТЦЗ, однако польза от гиполипидемической терапии у данных пациентов очевидна и не вызывает сомнений. Это четко продемонстрировано при анализе динамики

липидов крови у больных РА в зависимости от проводимой терапии статинами. В исследовании TOWARD [23] у 16 пациентов с РА, получающих ТЦЗ и статины, после 24 недель наблюдения отмечено снижение концентрации общего ХС на 1,9 ммоль/л. Авторы отмечают, что наиболее эффективно снижает уровень ХС ЛПНП одновременное назначение ТЦЗ и статинов.

Ретроспективный анализ по изучению эффектов статинов у пациентов с РА, получавших в течение 2 лет ТЦЗ [24], также выявил стабилизирующее действие статинов на уровни липидов без клинически значимого увеличения числа НЯ. У пациентов, которые при назначении ТЦЗ начали лечение статинами, наблюдалось стойкое снижение уровня ХС ЛПНП, в то время как у пациентов, которые принимали статины до начала терапии ТЦЗ или никогда не получали их, наблюдалось стойкое повышение уровня ХС ЛПНП после 3–4 месяцев лечения. Аналогичные тенденции наблюдались для ХС, ХС ЛПВП и ТГ.

Можно предположить, что при своевременном назначении статинов больным РА с дислипидемией наблюдаются благоприятные сдвиги липидного спектра крови. Так, около 45% наших пациентов получали статины, и к окончанию исследования число больных с гиперхолестеринемией и сниженным уровнем ХС ЛПВП уменьшилось более чем в 3 раза, ИА снизился почти в 2 раза. Кроме того, выявленные положительные ассоциации динамики уровней ХС, ХС ЛПНП и СРБ в группе больных, получающих статины, могут свидетельствовать о противовоспалительном эффекте статинов.

Систематический обзор и метаанализ 15 РКИ продемонстрировали в большинстве исследований статистически значимое снижение уровня СРБ, СОЭ и активности заболевания по DAS28, а в ряде работ – уменьшение концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  у больных РА, получающих статины, по сравнению с пациентами без гиплипидемической терапии [29]. Предположительно противовоспалительное влияние статинов реализуется через уменьшение содержания продуктов окисления эндотелия, ингибирование адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток и снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [30, 31].

С другой стороны, корреляция концентрации СРБ с уровнем ХС, ХС ЛПНП, обнаруженная в нашей работе, позволяет предположить, что активность заболевания может оказывать прямое влияние на липидный профиль крови у больных РА. Выявленная в работах других исследований [32, 33] аналогичная связь изменений активности заболевания (DAS28 и CDAI) и уровня липидов крови подтверждает метаболические эффекты системных воспалительных нарушений.

Кроме того, при использовании ТЦЗ наблюдалось улучшение качественных и функциональных параметров липидов, включая благоприятную модификацию частиц липопротеинов очень низкой плотности, восстановление антиатерогенной функции ХС ЛПВП, снижение содержания липопротеина, а также уменьшение количества сывороточного амилоида А, секреторной фосфолипазы А2-IIa и увеличение содержания сывороточной параоксоназы-1 [9, 34]. Было описано влияние блокады рецепторов ИЛ-6 на фермент пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), играющий важную роль в гомео-

стазе ХС [35]. О благоприятном влиянии ТЦЗ на клиренс липидов в печени может свидетельствовать обнаруженная в экспериментах *in vitro* повышенная экспрессия рецептора ЛПНП на клетках печени, культивированных с ИЛ-6 [36].

Ряд исследований [37–39], помимо изменений липидов и липопротеидов в сыворотке крови, демонстрируют также улучшение эндотелиальной функции, протромботического статуса, снижение скорости пульсовой волны с улучшением жесткости артерий, улучшение показателей окислительного стресса, подавление воспалительного профиля моноцитов и образование нетоза у больных, получающих ТЦЗ.

В работах по изучению динамики ТИМ СА у больных, получающих ТЦЗ, существенных ее изменений зафиксировано не было [40, 41]. Результаты нашей работы свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики состояния СА у больных РА при лечении ТЦЗ в течение 5 лет. У единичных (8%) пациентов были обнаружены новые АСБ СА. В то же время в ранее проведенном нами исследовании [16] по оценке влияния 24-недельной терапии ТЦЗ новые АСБ СА выявлялись с большей частотой – у 24% больных. Такая отрицательная динамика могла быть обусловлена высокой активностью РА в первые месяцы наблюдения и непродолжительным временем терапии ТЦЗ, т. к. известно, что именно активность заболевания приводит к развитию поражения сердечно-сосудистой системы [42]. Об этом могут свидетельствовать два сердечно-сосудистых события, развившихся у наших больных в первые 6 месяцев терапии ТЦЗ, и ни одного случая ССО при дальнейшем использовании препарата.

Сделать вывод о благоприятном влиянии именно длительного применения ингибитора рецепторов ИЛ-6 на прогрессирование атеросклеротического процесса позволяет выявленная в работе S. Okazaki и соавт. [43] ассоциация долгосрочной средней (измерения проводились в течение 3 лет), а не исходной концентрации ИЛ-6 с увеличением ТИМ СА.

В популяционных исследованиях была показана положительная корреляция уровня ИЛ-6 с наличием нестабильных АСБ, динамикой их морфологических изменений и степенью каротидного стеноза [6, 44]. У пациентов с ранним началом ИБС уровень ИЛ-6 негативно коррелировал с диаметром восходящей аорты, фракцией выброса левого желудочка и конечно-диастолическим диаметром правого желудочка [45]. Данные изменения могут способствовать ремоделированию правого желудочка и систолической дисфункции левого желудочка.

Систематический обзор [11] и ряд исследований [46, 47] продемонстрировали обнадеживающие данные о риске развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий при назначении ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП. В исследовании J. Zhang и соавт. [46] риск ИМ у больных РА, получающих ТЦЗ, оказался на 36% ниже, чем при использовании абатацепта. В другом исследовании на фоне лечения ТЦЗ сердечно-сосудистые исходы были лучше, чем при назначении ингибиторов ФНО- $\alpha$  (относительный риск – 0,68; 95%-й доверительный интервал: 0,49–0,94) [34]. В. Castagné и соавт. отметили, что применение ТЦЗ демонстрирует благоприятный сердечно-сосудистый профиль, несмотря на более выраженный, чем при использовании других ГИБП, прирост уровня ХС и ХС ЛПНП [11].

В недавнем крупном проспективном исследовании по изучению эффективности и безопасности 2-летней терапии ТЦЗ у пожилых пациентов была выявлена повышенная частота развития тяжелых сердечно-сосудистых событий в более старшей возрастной группе больных РА [48]. Так, ИМ или внезапная коронарная смерть наблюдались у единичных (0,3–0,7%) больных ≤65 лет и у 1,2% больных >65 лет ( $p=0,011$ ). Возможно, что более высокая частота НЯ у пациентов старше 65 лет связана с тяжелым «бременем» сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование.

По данным нашей и других работ, частота развития ССО на фоне терапии ТЦЗ не превышала таковую у больных РА, не получающих ТЦЗ.

В интегрированных РКИ по безопасности применения ТЦЗ [26] частота ИМ составила 0,25 случая на 100 пациенто-лет, инсульта – 0,19 случая на 100 пациенто-лет; в исследовании ICHIVAN [49] зарегистрировано 0,7 случая ИМ и острого коронарного синдрома на 100 пациенто-лет и 0,4 случая инсульта на 100 пациенто-лет. G. Jones и соавт. [50] за 276 недель наблюдали 1,21 случая ССО на 100 пациенто-лет.

Анализ базы данных США MarketScan, в которую были включены более 15 тысяч пациентов с РА, ранее не получавших ТЦЗ, выявил сходную частоту развития ССО: ИМ – 0,8 события на 100 пациенто-лет, инсульт – 0,51 события на 100 пациенто-лет [51].

## Заключение

За 5-летний период наблюдения за больными РА, получающими ТЦЗ, не выявлено увеличения ССР, ТИМ СА, частоты традиционных ФР, АСБ СА и ССО. Терапия статинами позволила успешно контролировать дислипидемию у больных, длительно получающих ТЦЗ. В группе, получающей статины, обнаружено значительное снижение ИА, а содержание липидов и липопротеидов крови коррелировало с параметрами активности заболевания.

*Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».*

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;23(361):1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
- Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(2):102-108. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002
- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.) Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
- Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
- 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
- Eltoft A, Arntzen KA, Wilsaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromsø Study. *Atherosclerosis*. 2018;271:1-8.
- Lubrano V, Gabriele M, Puntoni MR, Longo V, Pucci L. Relationship among IL-6, LDL cholesterol and lipid peroxidation. *Ceol Mol Biol Lett*. 2015;20(2):310-322. doi: 10.1515/cmble-2015-0020
- Barra LJ, Pope JE, Hitchon C, Boire G, Schieir O, Lin D, et al.; CATCH group. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):768-776. doi: 10.1093/rheumatology/kew474
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: Perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh20189054-12
- McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
- Castagné B, Viprey M, Martin K, Schott A-M, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178
- Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gómez-Reino JJ, Sebba A. Five-year efficacy and safety of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were methotrexate- and biologic-naïve or free of methotrexate for 6 months: The AMBITION study. *J Rheumatol*. 2017;44(2):142-146. doi: 10.3899/jrheum.160287
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Комитет экспертов РКО. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6 Прил. 2.):46. [Committee of Experts RCS. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10(6 Suppl 2):46 (In Russ.)].
- 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-84-92
16. Попкова ТВ, Новикова ДС, Панасюк ЕЮ, Авдеева АС, Удачкина ЕВ, Александрова ЕН, и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):9-18. [Popkova TV, Novikova DS, Panasyuk EY, Avdeeva AS, Udachkina EV, Alexandrova EN, et al. Tocilizumab impact on blood cholesterol transport and early manifestation of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):9-18. (In Russ.)].
  17. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, Pulley J, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1806-1812. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207872
  18. Toussiro E. The Interrelations between biological and targeted synthetic agents used in inflammatory joint diseases, and obesity or body composition. *Metabolites*. 2020;10(3):107. doi: 10.3390/metabo10030107
  19. Choi I, Sagawa A, Lee E, 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):e55. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e155
  20. Tournadre A, Pereira B, Duthel 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
  21. Wada E, Tanihata J, Iwamura A, Takeda S, Hayashi YK, Matsuda R. Treatment with the anti-IL-6 receptor antibody attenuates muscular dystrophy via promoting skeletal muscle regeneration in dystrophin-/utrophin-deficient mice. *Skelet Muscle*. 2017;7(1):23. doi: 10.1186/s13395-017-0140-z
  22. Ando K, Takahashi F, Kato M, Kaneko N, Doi T, Ohe Y, et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of interleukin 6-expressing lung cancer. *PLoS One*. 2014;9(7):e102436. doi: 10.1371/journal.pone.0102436
  23. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968-2980. doi: 10.1002/art.23940
  24. Soubrier M, Pei J, Durand F, Gullestad L, John A. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):133-149. doi: 10.1007/s40744-016-0049-8
  25. 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
  26. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Volkenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:141. doi: 10.1186/ar3455
  27. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willitt P, Gorman DN, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205-1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
  28. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furs D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):458-469. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.001
  29. Kitaz GD, Nightingale P, Armitage J, Sattar N, Belch JFF, Symmons DP. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1437-1449. doi: 10.1002/art.40892
  30. Abeles AM, Pillinge MH. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents: A future in rheumatologic therapy? *Arthritis Rheumatol*. 2006;54(2):393-407. doi: 10.1002/art.21521
  31. Halacoglu J, Shea LA. Cardiovascular risk assessment and therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13:878-90. doi: 10.1007/s12265-020-09964-9
  32. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. *Semin Immunol*. 2014;26(1):88-96. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.009
  33. Cacciapaglia F, Anelli MG, Rinaldi A, Fornaro M, Lopalco G, Scioscia C, et al. Lipids and atherogenic indices fluctuation in rheumatoid arthritis patients on long-term tocilizumab treatment. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2453265. doi: 10.1155/2018/2453265
  34. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1154-1164. doi: 10.1002/art.40084
  35. Ferraz-Amaro I, Hernández-Hernández MV, Tejera-Segura B, Delgado-Frías E, Macía-Díaz M, Machado JD, 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
  36. Strang AC, Bisoesndial RJ, Kootte RS, Schulte DM, Dallinga-Thie GM, Levels JH, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):174-181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.031
  37. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl Res*. 2017;183:87-103. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.003
  38. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG, Bedirian R, Singh G, Pinheiro G. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: A prospective community-based clinical study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038
  39. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Andreadou I, Triantafyllidi H, Tsoumani M, et al. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(10):1093-1101. doi: 10.1007/s00392-019-01443-9
  40. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Ohta H, Kuwaba N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2169-2171. doi: 10.3899/jrheum.110340
  41. 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
  42. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):372-380. doi: 10.1002/art.38920
  43. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: A 9-year follow-up study. *Stroke*. 2014;45(10):2924-2929. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005991

44. Puz P, Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. *Atherosclerosis*. 2017;263:97-103. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008
45. Pauli N, Puchałowicz K, Kuligowska A, Krzystolik A, Dziedzic-jko V, Safranow K, et al. Associations between IL-6 and echoparameters in patients with early onset coronary artery disease. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):189. doi: 10.3390/diagnostics9040189
46. Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1813-1818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207870
47. Grange S, Schmitt C, Ganeshalingam K, Choy EH. Tocilizumab did not significantly increase serum cholesterol levels in healthy subjects. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:95-96. doi: 10.1093/rheumatology/keu101.023
48. Specker C, Aringer M, Burmester GR, Killy B, Hofmann MW, Kellner H, et al. The safety and effectiveness of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis and in patients with comorbidities associated with age. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(9):1657-1665. doi: 10.55563/clinexprheumatol/f7ff6q
49. Specker C, Alberding A, Aringer M, Burmester GR, Flacke JP, Hofmann MW, et al. ICHIBAN, a non-interventional study evaluating tocilizumab long-term effectiveness and safety in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):319-328. doi: 10.55563/clinexprheumatol/3qdgil
50. Jones G, Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(10):195-199. doi: 10.1177/1759720X18798462
51. Gale S, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, Stone JH, Sarsour K, et al. Adverse events in giant cell arteritis and rheumatoid arthritis patient populations: Analyses of tocilizumab clinical trials and claims data. *Rheumatol Ther*. 2019;6(1):77-88. doi: 10.1007/s40744-019-0139-5

**Герасимова Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

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

**Кириллова И.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

**Герасимова Д.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4958-0400>

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

# Основные субпопуляции CD8<sup>+</sup> Т-клеток периферической крови у пациентов с системной красной волчанкой

С.С. Беневоленская<sup>1</sup>, И.В. Кудрявцев<sup>1,2</sup>, М.К. Серебрякова<sup>2</sup>, А.А. Рубинштейн<sup>2</sup>, Е.С. Кувардин<sup>1</sup>, И.Н. Григорьева<sup>1</sup>, Д.Б. Алиев<sup>3</sup>, Д.Б. Заммеева<sup>1</sup>, Д.В. Моторин<sup>1</sup>, А.С. Головкин<sup>1</sup>, О.В. Калинина<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>4</sup>, И.З. Гайдукова<sup>5</sup>, А.Л. Маслянский<sup>1,6</sup>, Е.К. Гайдукова<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12  
<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30  
<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8  
<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9  
<sup>7</sup>Университет Сорбонна 75006, Франция, Париж, улица Школы медицины, 21

**Актуальность.** Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением иммунной толерантности и устойчивой выработкой аутоантител.

**Цель исследования** — изучение субпопуляционного состава цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (Тцит) и определение клинического значения выявленных при системной красной волчанке изменений.

**Материалы и методы.** В исследование включено 35 пациентов с СКВ; 33 здоровых человека составили группу контроля. Для выявления субпопуляций Т-клеток периферической крови использовался метод проточной цитометрии. Т-лимфоциты определяли с использованием антител против CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>. Для определения субпопуляций Тцит применяли антитела против CD45RA и CD62L. На основании комбинации экспрессии рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 обнаружены основные субпопуляции Тцит: цитотоксические клетки 1-го типа (Тс1), 2-го типа (Тс2), 17-го типа (Тс17), 17-го и 1-го типов (Тс17.1), 17/22-го типа (Тс17.22), Т-фолликулярные цитотоксические лимфоциты (Тфс).

**Результаты.** Абсолютные и относительные значения числа Тцит, наивных Тцит, а также Тцит центральной и эффекторной памяти в группе пациентов с СКВ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Кроме того, в группе пациентов с СКВ выявлено статистически значимое снижение относительного содержания Тс1, Тс17.1 и Тфс1 и статистически значимое повышение относительного содержания Тс2, Тфс17 и Тфс17.1 по сравнению с группой контроля.

Была обнаружена статистически значимая положительная связь количества Тс1 ( $r=0,404$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,526$ ,  $p<0,05$ ), а также статистически значимая отрицательная связь Тс2 ( $r=-0,378$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,548$ ,  $p<0,05$ ) с уровнем С3 и С4 компонентов комплемента. Выявлена связь числа Тфс17 и Тфс17.1 с уровнем IgG ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,553$ ,  $p<0,05$ ), а Тфс1 — с уровнем антител к двуспиральной ДНК ( $r=-0,361$ ;  $p<0,05$ ).

**Выводы.** Относительные и абсолютные значения численности субпопуляций Тцит периферической крови у пациентов с СКВ изменены по сравнению с группой контроля. Повышение содержания Тс2 при СКВ связано с маркерами активности заболевания. Эти результаты демонстрируют важную роль Тс2 патогенезе СКВ. В то же время субпопуляции Тс1, Тс17, Тс17.1 и Тфс, вероятно, выполняют регуляторные функции.

**Ключевые слова:** субпопуляции лимфоидных клеток, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, системная красная волчанка, проточная цитометрия

**Для цитирования:** Беневоленская СС, Кудрявцев ИВ, Серебрякова МК, Рубинштейн АА, Кувардин ЕС, Григорьева ИН, Алиев ДБ, Заммеева ДВ, Моторин ДВ, Головкин АС, Калинина ОВ, Лапин СВ, Гайдукова ИЗ, Маслянский АЛ, Гайдукова ЕК. Основные субпопуляции CD8<sup>+</sup> Т-клеток периферической крови у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):90–97.

## MAIN CIRCULATING CD8<sup>+</sup> T CELL SUBSETS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Stanislava S. Benevolenskaya<sup>1</sup>, Igor V. Kudriavtsev<sup>1,2</sup>, Maria K. Serebriakova<sup>2</sup>, Artem A. Rubinstein<sup>2</sup>, Evgeniy S. Kuvardin<sup>1</sup>, Irina N. Grigor'yeva<sup>1</sup>, Damir B. Aliev<sup>3</sup>, Darina B. Zammoeva<sup>1</sup>, Dmitry B. Motorin<sup>1</sup>, Alexey S. Golovkin<sup>1</sup>, Olga V. Kalinina<sup>1</sup>, Sergey V. Lapin<sup>4</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>5</sup>, Alexey L. Maslyanskiy<sup>1,6</sup>, Ekaterina K. Gaydukova<sup>7</sup>

**Relevance.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by loss of immune tolerance and sustained production of autoantibodies.

**The aim** of the study — to compare composition of peripheral blood cytotoxic CD8<sup>+</sup> T lymphocytes (Tc) subsets and assess the clinical significance of them in systemic lupus erythematosus.

**Materials and methods.** A total of 35 SLE patients and 49 healthy volunteers were included in the study. Phenotyping of peripheral blood T cell subpopulations was carried out by means of flow cytometry. T lymphocytes were determined using CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> antibodies. Tc were identified by using CD45RA and CD62L antibodies. Also the expression of chemokine receptors (CCR4, CCR6, CXCR3 and CXCR5) on Tc cells was assessed and the main Tc subpopulations were determined: Type 1 (Tc1), type 2 (Tc2), type 17 (Tc17), type 17/1 (Tc17.1), type 17/22 (Tc17.22) cytotoxic cells and T follicular cytotoxic cells (Tfc).

**Results.** The absolute and relative number of Tc was significantly higher in the group of patients with SLE compared with the control group. Additionally, there was a significant decrease in the relative number of Tc1, Tc 17.1 and Tfc1 and a significant increase in the relative number of Tc2, Tfc 17 and Tfc17.1 within the SLE group when compared to the control group. There were significant positive correlation for Tc1 and levels of C3 and C4 complement components ( $r=0.404$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.526$ ,  $p<0.05$ ), as well as significant negative correlation for Tc2 and C3 and C4 complement components ( $r=-0.378$ ,  $p<0.05$ ;  $r=-0.548$ ,  $p<0.05$ ). Also there were significant correlation for T follicular cytotoxic cells (Tfc17 and Tfc17.1) and the level of IgG ( $r=-0.42$ ,  $p<0.05$ ;  $r=-0.553$ ,  $p<0.05$ ), Tfc1 and the level of antibodies to double-stranded DNA ( $r=-0.361$ ;  $p<0.05$ ).

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Pavlova str., 12

<sup>3</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>4</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8

<sup>5</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University 199034, Russian Federation, Saint-Petersburg, Universitetskaya embankment, 7-9

<sup>7</sup>Sorbonne University 75006, France, Paris, School of Medicine Street, 21

#### Контакты:

Беневоленская  
Станислава Сергеевна,  
stsebe@mail.ru  
Contacts: Stanislava  
Benevolenskaya,  
stsebe@mail.ru

Поступила 10.09.2023

Принята 12.01.2024

**Conclusions.** The absolute and relative number of peripheral blood Tc subsets is altered in SLE patients compared with the control group. It was found that patients with SLE contained increased number of Tc2 cells, which seems to be associated with markers of disease activity. These results demonstrate a prominent pathological role of Tc2 in SLE. While Tc1, Tc17, Tc17.1, Tfc subsets probably have regulatory functions.

**Key words:** lymphoid cell subpopulations, CD8<sup>+</sup> T cells, systemic lupus erythematosus, flow cytometry

**For citation:** Benevolenskaya SS, Kudriavtsev IV, Serebriakova MK, Rubinstein AA, Kuvardin ES, Grigor'yeva IN, Aliev DB, Zammoeva DB, Motorin DB, Golovkin AS, Kalinina OV, Lapin SV, Gaydukova IZ, Maslyanskiy AL, Gaydukova EK. Main circulating CD8<sup>+</sup> T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):90–97 (In Russ.).  
doi: 10.47360/1995-4484-2024-90-97

#### Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с поражением различных органов и систем, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В основе заболевания лежит нарушение иммунной толерантности, что приводит к повреждению органов-мишеней. Основные нарушения работы иммунной системы включают дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, гиперфункцию В-клеток, выработку большого количества аутоантител и отложение иммунных комплексов, что приводит к повреждению тканей. Нарушение функции гуморального звена иммунитета традиционно считалось основным в патогенезе заболевания; В-клетки и их субпопуляции являются предметом изучения, а также мишенями для анти-В-клеточной терапии [2].

В последнее время появились сообщения об участии в патогенезе СКВ Т-клеточного звена, в том числе данные о роли CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (Тцит). Так, Д.В. Шадуро и соавт. [3] обнаружили повышенное содержание Тцит в периферической крови пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля. Р. Blanco и соавт. [4] у пациентов с СКВ наблюдали увеличение числа зрелых активированных Тцит периферической крови, несущих перфорины и гранзимы в составе своих цитоплазматических гранул. L. Couzi и соавт. [5] выявили Тцит в биоптатах почек у пациентов с люпус-нефритом, причем перигломерулярное отложение Тцит ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом. По данным S. Dolf и соавт. [6], абсолютное содержание Тцит в моче характеризуется высокой информативностью, позволяющей отличить активный люпус-нефрит от неактивного, что было также подтверждено в работе J. Klocke и соавт. [7]. Кроме того, циркулирующие в крови Тцит пациентов с СКВ экспрессировали высокий уровень маркеров хронической активации CD38 и HLA-DR [8], что еще раз указывает на участие этих клеток в патогенезе данного заболевания.

Следует отметить, что первоначально Тцит рассматривались как однородная популяция, секретирующая большое количество интерферона (ИФН)  $\gamma$ , перфорина и гранзима В, а основная функция Тцит определялась как уничтожение клеток-мишеней. В настоящее время при использовании в классификации клеток применявшегося ранее для Т-хелперов подхода, основанного на выделении профиля синтезируемых цитокинов и выполняемой функции, идентифицировано несколько подмножеств Тцит: цитотоксические клетки 1-го типа (Тc1), 2-го типа (Тc2), 17-го типа (Тc17), 17-го и 1-го типов (Тc17.1), 17-го и 22-го типов (Тc17.22) [9]. Также в настоящее время известны CXCR5-экспрессирующие Тцит, способные проникать в В-зависимые зоны и проявлять свои эффекторные свойства во вторичных лимфоидных органах (Т-фолликулярные CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, Тfc) [10].

Целью данной работы является изучение субпопуляционного состава цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и определение клинического значения выявленных при системной красной волчанке изменений.

#### Материалы и методы

В исследование включено 35 пациентов с СКВ; группу контроля составили 33 здоровых человека. Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [11]. Критериями исключения были наличие текущего онкологического, воспалительного или инфекционного заболевания, беременность, а также проведение терапии основного заболевания высокими дозами глюкокортикоидов (пульс-терапия), алкилирующими препаратами (циклофосфамид) или генноинженерными биологическими препаратами в течение года перед проведением исследования. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) в модификации SELENA (Safety of Estrogen in Lupus National Assessment).

В группе пациентов с СКВ медиана возраста составила 39 [32; 50] лет, в группе контроля – 44 [42; 49] года.

В обеих группах преобладали женщины, в группе СКВ было 4 мужчины, в группе контроля – 5 мужчин. Медиана индекса SELENA-SLEDAI у пациентов с СКВ составляла 4,5 [2; 9]; низкую степень активности заболевания имели 28,6% пациентов, умеренную – 51,4%, высокую – 20%.

В группе СКВ все пациенты, кроме одного, получали терапию на момент исследования (96,3%); медиана дозы преднизолона (ПЗ) составляла 10 [0,0; 17,5] мг/сут.; гидроксихлорохин получали 29 пациентов, микофенолата мофетил – 6, азатиоприн – 3, метотрексат – 2. Клиническая характеристика пациентов с СКВ представлена в таблице 1.

Забор образцов производился при пункции кубитальной вены с использованием вакуумных пробирок с содержанием К<sub>3</sub>ЭДТА. Все исследования проводили в день взятия крови. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями производителей антител. Для окраски клеток крови использовали следующий набор антител, конъюгированных с различными флуорохромами: CD45RA-FITC (Beckman Coulter, США); CD62L-PE (Beckman Coulter, США); CXCR5-PerCP/Cy5.5 (CD185, BioLegend Inc., США); CCR6-PE/Cy7 (CD196, BioLegend Inc., США); CXCR3-APC (CD183, BioLegend Inc., США), CD3-APC-Alexa Fluor 750 (Beckman Coulter, США); CD4-Pacific-Blue (BioLegend Inc., США) для Т-хелперов

**Таблица 1.** Характеристика больных (n=35)

Показатели	Значение
Женщины, n (%)	31 (88,6)
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	39 [32; 50]
Длительность болезни (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 12]
SELENA-SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2; 9]
SELENA-SLEDAI≤3, n (%)	10 (28,6)
3<SELENA-SLEDAI<11, n (%)	18 (51,4)
SELENA-SLEDAI≥12, n (%)	7 (20)
Люпус-нефрит, n (%)	13 (37,1)
Артрит/артралгии, n (%)	27 (77,1)
Кожные проявления СКВ, n (%)	13(37,1)
Фиброзирующий альвеолит, n (%)	3 (8,6)
Психоневрологические проявления, n (%)	5 (14,3)
Алопеция, n (%)	9 (25,7)
Тромбоцитопения, n (%)	15 (42,9)
Лейкопения, n (%)	17 (48,6)
Снижение уровня С3 компонента комплемента, n (%)	14 (40)
Снижение уровня С4 компонента комплемента, n (%)	18 (51,4)
Антитела к двуспиральной ДНК, n (%)	23 (65,7)
Антитела к Sm, n (%)	5 (14,3)
Повышение уровня IgG, n (%)	4 (11,4)
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	17 [12; 30]
С-реактивный белок (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [0,8; 3,7]
Преднизолон (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [0,0; 17,5]
Гидроксихлорохин, n (%)	29 (82,9)
Азатиоприн, n (%)	3 (8,6)
Микофенолата мофетил, n (%)	6 (17,1)
Метотрексат, n (%)	2 (5,7)

**Примечание:** SELENA-SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации Safety of Estrogen in Lupus National Assessment; СКВ – системная красная волчанка; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

или CD8-Pacific-Blue для Тцит (BioLegend Inc., США), CCR4-Brilliant Violet 510 (CD194, BioLegend Inc., США). Для выявления популяции Т-лимфоцитов периферической крови использовали антитела против CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>.

Для анализа пути дифференцировки Тцит по основным субпопуляциям применяли антитела против поверхностных CD45RA и CD62L; были выделены: «наивные» CD8<sup>+</sup> Т-клетки (Naive Tc), клетки центральной (CM Tc, central memory T cells) и эффекторной памяти (EM Tc, effector memory T cells), а также терминально-дифференцированные Т цитотоксические лимфоциты (TEMRA Tc).

С использованием восьмичетветного цитометрического анализа на основании экспрессии рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 определяется направление миграции клеток в состав периферических лимфоидных органов, что служит одним из методических приемов для определения поляризации Т-хелперов [12]. В данной работе использованы аналогичные маркеры, комбинация которых позволила выявить основные субпопуляции Тцит. Экспрессия CCR4 связана со способностью клеток к миграции в очаги воспаления, локализованные в соединительной ткани кожных покровов. Лигандами для CCR4 являются CCL17, экспрессируемый эндотелиальными клетками микроциркуляторного русла дермы, и CCL22, синтезируемый дермальными дендритными клетками. Хемокиновый рецептор CCR4 выступает маркером для Тс2-клеток [12, 13]. Единственным выявленным лигандом CCR6 служит CCL20, который синтезируется различными клетками, входящими в состав дермы (фибробласты, клетки эндотелия сосудов, дендритные клетки) и эпидермиса (в первую очередь, кератиноциты), кожи, слизистых оболочек кишечника, включая эпителий аппендикса и Пейеровых бляшек. CCR6 маркирует Тс17- и Тс17.1-клетки [12, 13]. Основными лигандами CXCR3 являются три хемокина CXС-семейства: CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10) и CXCL11 (I-TAC), – синтезируемые клетками различных органов и тканей при развитии воспалительного процесса под действием в первую очередь ИФН-γ. Известно, что CXCR3+клетки – это Тс1 [12, 13]. Лигандом CXCR5 является CXCL13, который необходим для формирования В-клеточных фолликулов в составе лимфатических узлов, а также дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки. CXCR5 является маркером Тfc-клеток [10, 12, 13].

Удаление эритроцитов из образцов проводили с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США), к 975 мкл которого добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 FixativeSolution (Beckman Coulter, США). После разрушения эритроцитов образцы однократно отмывали избытком физиологического раствора при 330 g в течение 7 мин, после чего надосадов удаляли, а клеточный осадок ресуспендировали в физиологическом растворе с pH 7,2–7,4, содержащем 2% параформальдегида (Sigma-Aldrich, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza™ v. 1.3 (Beckman Coulter, США). Алгоритмы выявления основных субпопуляций CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов были детально описаны ранее [14]. Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 12.0 и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad, США).

Результаты выражали в виде процента позитивных клеток от общего числа лимфоцитов и в виде абсолютных значений (количество клеток на  $10^6/л$ ), приводили в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей.

Нормальность распределения проверяли по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$ . Для оценки статистической значимости различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни и критерий Краскела – Уоллиса; для исследования силы взаимосвязи показателей вычисляли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену.

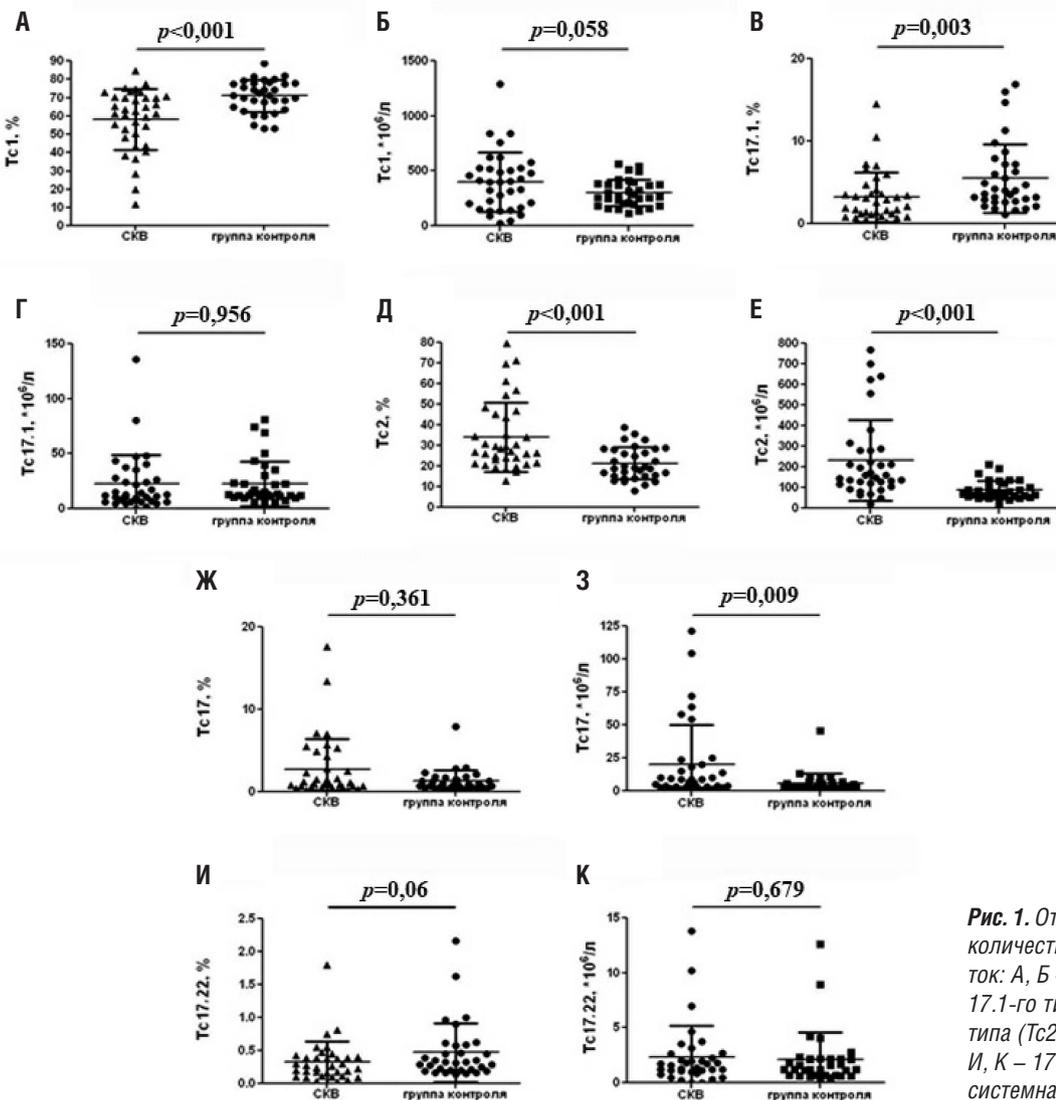
**Результаты**

Между абсолютными значениями числа  $CD3^+$  лимфоцитов в группах различий не было. Также не было выявлено статистически значимых различий между группами по абсолютным и относительным значениям числа Т-хелперов (фенотип  $CD3^+CD4^+$ ) и двойных негативных клеток (фенотип  $CD3^+CD4^-CD8^-$ ). В группе пациентов с СКВ отмечалось статистически значимое повышение абсолютного и относительного количества Тцит, а также статистически значимое снижение абсолютного и относительного количества двойных позитивных лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD8^+$ .

Абсолютное и относительное количество наивных Тс, СМ Тс и ЕМ Тс было статистически значимо выше в группе пациентов с СКВ. Абсолютное и относительное количество ТЕМРА Тс статистически значимо не различалось между группами

Также были проанализированы основные пути поляризации Тцит. Выявлено статистически значимое снижение относительного содержания Тс1 ( $CXCR5^-CXCR3^+CCR6^-CCR4^-$ ) и Тс17.1 ( $CXCR5^-CXCR3^+CCR6^+CCR4^-$ ) в группе пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля. Данные изменения не выявляются при анализе абсолютных значений, что может быть связано со статистически значимым увеличением абсолютного содержания всех Тцит у пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля. Также отмечено статистически значимое повышение содержания Тс2 ( $CXCR5^-CXCR3^-CCR6^-CCR4^+$ ) в группе пациентов с СКВ. Относительное содержание Тс17 ( $CXCR5^-CXCR3^-CCR6^+CCR4^-$ ), а также Тс17.22 ( $CXCR5^-CXCR3^-CCR6^+CCR4^+$ ) в группах статистически значимо не различалось. Однако выявлено статистически значимое повышение абсолютного количества Тс17 в группе пациентов с СКВ (рис. 1).

При анализе субпопуляций Тfc (маркер  $CXCR5^+$ ), в группе СКВ выявлено статистически значимое снижение



**Рис. 1.** Относительное и абсолютное количество Т-цитотоксических клеток: А, Б – 1-го типа (Тс1); В, Г – 17.1-го типа (Тс17.1); Д, Е – 2-го типа (Тс2); Ж, З – 17-го типа (Тс17); И, К – 17.22-го типа (Тс17.22); СКВ – системная красная волчанка

относительного содержания Tfc1 (CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>CCR4<sup>-</sup>), статистически значимое повышение относительного содержания Tfc17 (CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup>CCR4<sup>-</sup>), а также Tfc17.1 (CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>CCR4<sup>-</sup>) по сравнению с группой контроля. Относительное и абсолютное содержание Tfc2 (CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup>CCR4<sup>+</sup>) и Tfc17.22 (CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>) статистически значимо не различалось между группами.

Абсолютные и относительные значения численности субпопуляций Тцит представлены в таблицах 2 и 3.

Был проведен корреляционный анализ, выявлены взаимосвязи численности субпопуляций Тцит с индексом активности СКВ SELENA-SLEDAI, острофазовыми показателями (СОЭ и СРБ), а также с показателями активности заболевания, включая уровень компонентов комплемента С3 и С4, антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК).

Статистически значимые корреляции представлены на рисунке 2.

Обнаружена положительная связь количества Тс1 ( $r=0,404, p<0,05; r=0,526, p<0,05$ ), а также отрицательная связь числа Тс2 ( $r=-0,378, p<0,05; r=-0,548, p<0,05$ ) с уровнем С3 и С4 компонентов комплемента соответственно. Количество Тс17 имеет отрицательные связи с SELENA-SLEDAI, уровнями СРБ и СОЭ ( $r=-0,362, p<0,05; r=-0,369, p<0,05; r=-0,399, p<0,05$  соответственно). Число Тс17.22 связано с уровнем IgG и анти-дсДНК ( $r=-0,505, p<0,05; r=-0,372, p<0,05$  соответственно). Содержание Тfc17 и Тfc17.1 связано с уровнем IgG ( $r=-0,42, p<0,05; r=-0,553, p<0,05$  соответственно), а Тfc1 – с уровнем анти-дсДНК ( $r=-0,361; p<0,05$ ).

Также выявлена умеренная положительная корреляция относительного содержания СМ Тс и ЕМ Тс с СОЭ

**Таблица 2.** Численность субпопуляций CD8<sup>+</sup> клеток, а также наивных цитотоксических Т-лимфоцитов, клеток центральной и эффекторной памяти и терминально дифференцированных цитотоксических Т-лимфоцитов в группе пациентов с системной красной волчанкой и в группе контроля, Ме [25-й; 75-й перцентили]

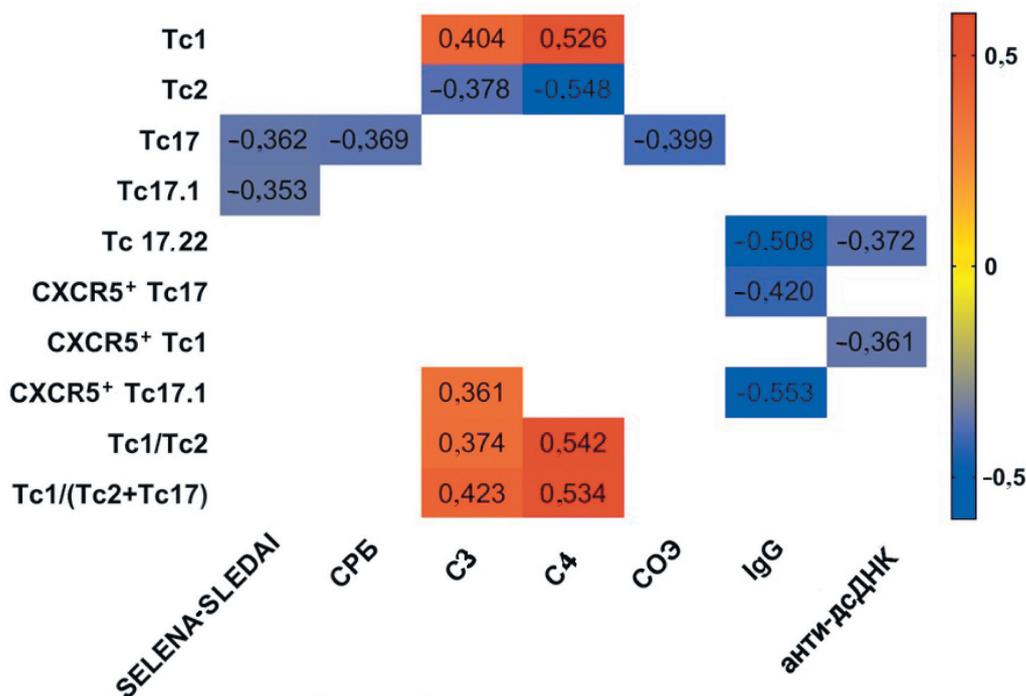
Показатели	Системная красная волчанка (n=35)		Группа контроля (n=33)	
	Относительные значения, %	Абсолютные значения, ×10 <sup>6</sup> /л	Относительные значения, %	Абсолютные значения, ×10 <sup>6</sup> /л
CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	31,4 [26,5; 37,2]	0,158 [0,085; 0,256]	22,7 [19,5; 29,4]	0,138 [0,115; 0,220]
«Наивные» Тцит	9,100 [6,540; 14,178]	167,475 [102,544; 250,831]	3,410 [2,580; 5,760]	66,973 [38,718; 98,493]
Тцит центральной памяти	2,931 [2,050; 4,317]	52,314 [30,600; 82,250]	2,230 [1,590; 3,110]	41,464 [27,251; 56,171]
Тцит эффекторной памяти	5,110 [2,610; 7,544]	82,115 [44,509; 146,750]	2,510 [1,790; 3,440]	42,050 [28,290; 68,567]
Терминально дифференцированные Тцит	8,777 [3,820; 15,378]	143,011 [55,703; 282,518]	7,540 [3,490; 10,040]	112,057 [62,495; 213,959]

Примечание: Тцит – CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты

**Таблица 3.** Численность цитотоксических Т-клеток 1-го, 17/1-го, 2-го, 17-го, 17/22-го типов, а также Т-фолликулярных цитотоксических клеток 1-го, 17/1-го, 2-го, 17-го, 17/22-го типов в группах пациентов с системной красной волчанкой и в группе контроля, Ме [25-й; 75-й перцентили]

	Системная красная волчанка (n=35)		Группа контроля (n=33)	
	Относительные значения, %	Абсолютные значения, ×10 <sup>6</sup> /л	Относительные значения, %	Абсолютные значения, ×10 <sup>6</sup> /л
Тцит 1-го типа	61,490 [48,140; 70,290]	398,090 [167,896; 523,730]	71,380 [64,850; 77,760]	282,348 [204,170; 377,136]
Тцит 2-го типа	27,320 [21,760; 45,080]	159,075 [115,077; 281,729]	19,260 [15,430; 28,220]	71,346 [58,824; 113,322]
Тцит 17-го типа	1,000 [0,630; 4,350]	8,569 [3,052; 20,115]	0,820 [0,560; 1,500]	3,096 [2,183; 6,380]
Тцит 17-го и 1-го типов	2,640 [1,180; 4,080]	12,886 [6,384; 27,863]	3,990 [2,710; 7,180]	13,545 [10,974; 23,045]
Тцит 17-го и 22-го типов	0,267 [0,113; 0,396]	1,556 [0,987; 2,624]	0,330 [0,200; 0,580]	1,218 [0,679; 2,174]
Фолликулярные Тцит 1-го типа	0,568 [0,349; 0,839]	3,379 [1,407; 6,698]	0,710 [0,560; 1,070]	2,912 [1,939; 4,140]
Фолликулярные Тцит 2-го типа	0,076 [0,040; 0,204]	0,339 [0,158; 1,427]	0,060 [0,040; 0,080]	0,240 [0,128; 0,315]
Фолликулярные Тцит 17-го типа	0,060 [0,023; 0,180]	0,449 [0,108; 0,778]	0,010 [0,000; 0,030]	0,038 [0,000; 0,120]
Фолликулярные Тцит 17-го и 1-го типов	0,064 [0,032; 0,223]	0,473 [0,166; 0,781]	0,040 [0,020; 0,090]	0,132 [0,095; 0,388]
Фолликулярные Тцит 17-го и 22-го типов	0,000 [0,000; 0,012]	0,000 [0,000; 0,073]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]

Примечание: Тцит – CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты



**Рис. 2.** Корреляция относительного содержания субпопуляций цитотоксических лимфоцитов с индексом активности системной красной волчанки SELENA-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации Safety of Estrogen in Lupus National Assessment), острофазовыми показателями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), а также с показателями активности заболевания (компоненты комплемента С3 и С4, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК);  $p < 0,05$ ): Тс1 – цитотоксические Т-клетки 1-го типа; Тс2 – цитотоксические Т-клетки 2-го типа; Тс17 – цитотоксические Т-клетки 17-го типа; Тс17.1 – цитотоксические Т-клетки 17-го и 1-го типов; Тс17.22 – цитотоксические Т-клетки 17-го и 22-го типов

( $r=0,297, p < 0,05$ ;  $r=0,317, p < 0,05$  соответственно). При анализе связи между субпопуляциями Тцит и клиническими проявлениями СКВ была выявлена умеренная отрицательная корреляция между наличием люпус-нефрита и содержанием Тс17.22 ( $r=-0,34, p < 0,05$ ); положительная связь количества Тс17 и Тс17.1 с тромбоцитопенией ( $r=0,366, p < 0,05$ ;  $r=0,377, p < 0,05$  соответственно); связь содержания Тс2 и Тс17.1 с фиброзирующим альвеолитом ( $r=0,354, p < 0,05$ ;  $r=-0,359, p < 0,05$  соответственно), умеренная отрицательная связь числа Тс2 с алопецией ( $r=-0,37, p < 0,05$ ); содержания Тс17 и артрита ( $r=-0,431, p < 0,05$ ). Корреляции между субпопуляциями Тцит и кожными проявлениями СКВ не обнаружено.

### Обсуждение

В данной работе были выявлены количественные и качественные различия спектра Тцит периферической крови у пациентов с СКВ и здоровых добровольцев, а также взаимосвязь этих параметров с клиническими проявлениями.

Обращает на себя внимание повышенное содержание Тцит у пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля, при этом абсолютное содержание CD3<sup>+</sup> клеток не различалось между группами.

По данным литературы, при СКВ имеет место повышение содержания Тцит [3] в сочетании со снижением количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, а также уменьшение коэффициента CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [15]. Ранее существовала теория, что Тцит в первую очередь выполняют цитотоксические функции для уничтожения клеток-мишеней, а CD4<sup>+</sup> Т-клетки

играют роль хелперов или индукторов. В настоящее время известно, что различные субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-клеток характеризуются определенным профилем хемокиновых рецепторов, синтезируемых цитокинов и выполняемой функцией, что формирует поляризацию иммунного ответа. По аналогии с Т-хелперами, среди Тцит выделяют Тс2, Тс17 и Тс22, которые, в отличие от клеток Тс1 и Тс17.1, экспрессируют рецептор к ИЛ-6, лишены цитотоксичности и вместо этого выполняют хелперные функции.

Таким образом, клетки CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> не являются в полном смысле слова антагонистическими популяциями [13]. Абсолютные и относительные значения числа «наивных» Тцит, СМ Тс и ЕМ Тс были статистически значимо выше в группе пациентов с СКВ. Абсолютные и относительные значения числа ТЕМРА Тс статистически значимо не различались между группами.

Можно предположить, что число более ранних форм Тцит в периферическом кровотоке больше в связи с активной пролиферацией клеток, в то время как более зрелые формы лимфоцитов мигрируют в пораженные ткани.

Как типичные Тцит, Тс1 демонстрируют исключительную цитотоксическую активность и эффективно убивают опухолевые клетки и клетки, содержащие внутриклеточные патогены. Индукция Тс1 опосредована интерлейкином (ИЛ) 12, обычно продуцируемым антигенпрезентирующими клетками, включая макрофаги и дендритные клетки. Тс1 характеризуются высоким уровнем перфорина, гранзима В, ИФН- $\gamma$  и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  в сочетании с низкой экспрессией цитокинов, связанных с другими линиями Тцит (ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-17) [9]. В настоящей работе выявлено статистически значимое снижение

относительного содержания Тс1 при СКВ, а также его положительная связь с уровнем С3 и С4 компонентов комплемента. Более того, нарушение цитолитических функций общего пула Тцит периферической крови отмечалось и в более ранних работах [16].

Известно негативное влияние сниженного содержания ФНО- $\alpha$  и ингибиторов ФНО- $\alpha$  на течение СКВ [17]. Например, на модели мышей с СКВ было показано, что сниженное содержание ФНО- $\alpha$  в периферической крови ассоциировалось с тяжелым течением СКВ с формированием люпус-нефрита [18]. Показано также, что ФНО- $\alpha$  играет аналогичную противовоспалительную роль у пациентов с СКВ [19]. Вероятно, Тс1 при СКВ выступают в роли Т-цитотоксических регуляторных клеток.

Тс2 были первой дополнительной субпопуляцией Тс, идентифицированной после Тс1. Они известны продукцией ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в сочетании со сниженной выработкой ИФН- $\gamma$ . Клетки Тс2 также экспрессируют высокий уровень гранзима В и демонстрируют сильные цитотоксические способности, сравнимые с таковыми у клеток Тс1 [8]. Поляризация клеток Тс2 управляется цитокином ИЛ-4. В настоящей исследовании выявлено статистически значимое повышение числа Тс2 в группе пациентов с СКВ, а также обратная корреляция относительного содержания Тс2 с уровнем компонентов комплемента С3 и С4. Можно предположить, что клетки Тс2 являются патогенными при СКВ, так как их содержание коррелирует с маркерами активности, а СКВ является Т2-ассоциированным заболеванием.

Тс17 представляют собой отдельную подгруппу Т-клеток, известных своей высокой продукцией ИЛ-17 и ИЛ-22 в сочетании с их низкой экспрессией ИФН- $\gamma$  [9]. Комбинация ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  стимулирует дифференцировку клеток Тс17, которая дополнительно усиливается за счет добавления ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-21 и/или ИЛ-23 [9]. Тс17 также экспрессируют низкий уровень гранзима В и обладают слабой цитолитической функцией [9]. В настоящем исследовании не выявлено статистически значимых различий по относительному содержанию Тс17 у пациентов с СКВ и в группе контроля. Относительное содержание Тс17 имеет отрицательную корреляцию с индексом SELENA-SLEDAI и уровнем СРБ, количество Тс17.1 – с индексом SLEDAI, Тс17.22 – с концентрацией IgG и анти-дсДНК. Корреляционные связи для субпопуляции Тс17 слабее, чем для Тс1 и Тс2, что может свидетельствовать о менее важной патогенетической роли Тс17 при СКВ.

Функция каждой субпопуляции определяется профилем секретируемых цитокинов и хемокинов, а баланс субпопуляций формирует основу эндогенных регуляторных механизмов. Тс1 выполняют регуляторную функцию при СКВ, а сниженная активность Тс1 и сниженное содержание цитокина ФНО- $\alpha$  коррелируют с активностью СКВ и могут способствовать развитию заболевания у предрасположенных лиц. Таким образом, при блокаде ФНО- $\alpha$  происходит сдвиг баланса от Т1- к Т2-клеткам, что ведет к активации Т2-ассоциированных заболеваний. Важность баланса Т1/Т2/Т17 подчеркивается, например, клиническими наблюдениями, в которых препарат дупилумаб блокирует активность ИЛ-4 и ИЛ-13, при этом вызывает дебют серонегативных спондилоартритов у некоторых пациентов, усиливая активность иммунной системы по пути поляризации Т-хелперов/Тс17 [20].

Известно, что хемокиновый рецептор CXCR5, который экспрессируется В-клетками и фолликулярными Т-хелперами, определяя направления миграции к CXCL13<sup>+</sup> В-клеточным фолликулам, также обнаруживается на Тцит. Тфс могут выполнять как цитотоксические, так и регуляторные функции [10]. В настоящей работе число Тфс17 имело отрицательную корреляцию с уровнем IgG ( $r=-0,420$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,553$ ,  $p<0,05$ ), количество Тфс17.1 – положительную связь с уровнем С3 ( $r=0,361$ ;  $p<0,05$ ), а содержание Тфс1 отрицательно коррелировало с уровнем анти-дсДНК ( $r=-0,420$ ;  $p<0,05$ ). Можно предположить, что при СКВ субпопуляция Тфс имеет значимую регуляторную функцию, оказывая влияние на синтез аутоантител во вторичных лимфоидных органах.

## Выводы

В данной работе выявлены различия в спектре субпопуляций Тцит периферической крови у пациентов с СКВ, а также взаимосвязь субпопуляций и активности иммунопатологического процесса. При сравнении субпопуляций Тцит по степени дифференцировки выявлено, что в группе пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой статистически значимо повышены абсолютные и относительные значения числа «наивных» Тцит, а также СМ Тс и ЕМ Тс. При оценке пути поляризации Тцит обнаружено статистически значимое снижение относительного содержания Тс1 и Тс17.1 и статистически значимое повышение числа Тс2 в группе пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля. Отмечалось также статистически значимое снижение относительного содержания Тфс1, повышение относительного содержания Тфс17 и Тфс17.1 в группе СКВ. Обнаружена статистически значимая положительная связь количества Тс1, а также отрицательная связь числа Тс2 с уровнем С3 и С4 компонентов комплемента. Выявлена связь содержания CD8<sup>+</sup> фолликулярных Т-клеток периферической крови (Тфс17 и Тфс17.1) с уровнем IgG, а Тфс1 – с уровнем анти-дсДНК.

Повышенное содержание Тс2 и прямая корреляция численности данной субпопуляции с маркерами активности СКВ говорят о патогенной роли Тс2 при СКВ. Тс1, Тс17, Тс17.1, Тфс при СКВ играют регуляторную роль. Для СКВ характерно нарушение баланса в сторону Т2-лимфоцитов.

Результаты данной работы в будущем могут быть использованы в комплексе мер оценки активности СКВ, а также с целью определения новых путей персонализированной таргетной терапии.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).*

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):539-548. [Nasonov E.L. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
3. Шадуро ДВ, Белоглазов ВА, Гордиенко АИ. Уровни основных субпопуляций лимфоцитов и их связь с клеточным и гуморальным звеном антиэндотоксинового иммунитета у больных системной красной волчанкой. *Медицинская иммунология*. 2015;17(4):359-366. [Shaduro DV, Beloglazov VA, Gordienko AI. Major lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus and their associations with cellular and humoral anti-endotoxin immunity. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(4):359-366 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-359-366
4. Blanco P, Pitard V, Viillard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:201-211. doi: 10.1002/art.20745
5. Couzi L, Merville P, Deminière C, Moreau JF, Combe C, Pellegrin JL, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2362-2370. doi: 10.1002/art.22654
6. Dolf S, Abdulahad WH, Arends S, van Dijk MC, Limburg PC, Kallenberg CG, et al. Urinary CD8+ T-cell counts discriminate between active and inactive lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R36. doi: 10.1186/ar4189
7. Klocke J, Kopetschke K, Griebbach AS, Langhans V, Humrich JY, Biesen R, et al. Mapping urinary chemokines in human lupus nephritis: Potentially redundant pathways recruit CD4+ and CD8+ T cells and macrophages. *Eur J Immunol*. 2017;47(1):180-192. doi: 10.1002/eji.201646387
8. Yuan S, Zeng Y, Li J, Wang C, Li W, He Z, et al. Phenotypical changes and clinical significance of CD4+/CD8+ T cells in SLE. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000660. doi: 10.1136/lupus-2022-000660
9. St Paul M, Ohashi PS. The roles of CD8+ T cell subsets in antitumor immunity. *Trends Cell Biol*. 2020;30(9):695-704. doi: 10.1016/j.tcb.2020.06.003
10. Foustier G, Kuka M. The elusive identity of CXCR5+ CD8 T cells in viral infection and autoimmunity: Cytotoxic, regulatory, or helper cells? *Mol Immunol*. 2020;119:101-105. doi: 10.1016/j.molimm.2020.01.007
11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
12. Кудрявцев ИВ, Борисов АГ, Кробинец ИИ, Савченко АА, Серебрякова МК, Тотолян АА. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции. *Медицинская иммунология*. 2016;18(3):239-250. [Kudryavtsev IV, Borisov AG, Krobinec II, Savchenko AA, Serebriakova MK, Totolian AA. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(3):239-250 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250
13. Loyal L, Warth S, Jürchott K, Mölder F, Nikolaou C, Babel N, et al. SLAMF7 and IL-6R define distinct cytotoxic versus helper memory CD8+ T cells. *Nat Commun*. 2020;11(1):6357. doi: 10.1038/s41467-020-19002-6
14. Kudryavtsev IV, Arsentieva NA, Korobova ZR, Isakov DV, Rubinstein AA, Batsunov OK, et al. Heterogenous CD8+ T cell maturation and 'polarization' in acute and convalescent COVID-19 patients. *Viruses*. 2022;14(9):1906. doi: 10.3390/v14091906
15. Chen J, Ding L, Meng W, Yang J, Yan C, Xie J, et al. Vincristine-cyclophosphamide combination therapy positively affects T-cell subset distribution in systemic lupus erythematosus patients. *Med Sci Monit*. 2015;21:505-510. doi: 10.12659/MSM.893271
16. Chen PM, Tsokos GC. The role of CD8+ T-cell systemic lupus erythematosus pathogenesis: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(6):586-591. doi:10.1097/BOR.0000000000000815
17. Postal M, Appenzeller S. The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2011;56(3):537-543. doi: 10.1016/j.cyto.2011.08.026
18. Jacob CO, McDevitt HO. Tumor necrosis factor-alpha in murine autoimmune 'lupus' nephritis. *Nature*. 1988;331:356-358. doi: 10.1038/331356a0
19. López P, Gutiérrez C, Suárez A. IL-10 and TNFα genotypes in SLE. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:838390. doi: 10.1155/2010/838390
20. Bridgwood C, Wittmann M, Macleod T, Watad A, Newton D, Bhan K, et al. T helper 2 IL-4/IL-13 dual blockade with dupilumab is linked to some emergent T helper 17-type diseases, including seronegative arthritis and enthesitis/enthesopathy, but not to humoral autoimmune diseases. *J Invest Dermatol*. 2022;142(10):2660-2667. doi: 10.1016/j.jid.2022.03.013

Беневоленская С.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-1750>

Кудрявцев И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>

Серебрякова М.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>

Рубинштейн А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>

Кувардин Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-0391>

Григорьева И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9619-1048>

Алиев Д.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8367-4622>

Заммеева Д.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-8895>

Моторин Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5189-6722>

Головкин А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-628X>

Калинина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1916-5705>

Лапин С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Гайдукова Е.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9025-1214>

# Рентгенологическое прогрессирование сакроилиита при раннем псориатическом артрите: данные 7-летнего наблюдения (предварительные результаты)

Е.Ю. Логинова, П.О. Трёмаскина, Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева,  
А.В. Сухинина, С.И. Глухова

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

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

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

**Поступила** 07.07.2023  
**Принята** 12.01.2024

**Цель исследования** — оценить рентгенологическое прогрессирование сакроилиита (СИ) при раннем (р) псориатическом артрите (ПсА).

**Методы.** Включено 32 больных (19 мужчин и 13 женщин), наблюдавшихся в когорте рПсА. Средний возраст — 43,9±12 лет, медиана (Ме) длительности ПсА — 7,5 [6; 8,25] лет, псориаза — 11 [8; 15] лет, наблюдения — 7 [5,75; 7,83] лет; 13 (41,9%) больных имели HLA-B27. Все пациенты получали стандартное лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в 59,4% случаев, преимущественно ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ; 43,7%). Исходно и через 7 лет оценивались рентгенологические изменения крестцово-подвздошных суставов (КПС) с определением стадии СИ с каждой стороны по Kellgren. Рентгенологический (рл) СИ регистрировался при наличии изменений хотя бы одного КПС II стадии и выше. Рентгенологически достоверный (рд) СИ — при двустороннем поражении КПС II стадии и выше или одностороннем III–IV стадии. Рентгенограммы оценивались независимым рентгенологом.

**Результаты.** Исходно СИ отсутствовал у 11 (34,3%) больных, I стадия СИ выявлена у 7 (21,9%), II — у 10 (31,3%), III — у 4 (12,5%) пациентов. Через 7 лет СИ отсутствовал у 6 (18,75%) больных, I стадия СИ выявлена у 6 (18,75%), II — у 8 (25%), III — у 8 (25%), IV — у 4 (12,5%). Исходно рлСИ регистрировался у 14 (43,75%) больных, через 7 лет количество больных с рлСИ возросло до 20 (62,5%). РдСИ исходно определялся у 10 (31,3%), через 7 лет — у 16 (50%) больных рПсА ( $p=0,128$ ). При оценке динамики изменений КПС прогрессирование СИ выявлено у 15 (46,9%) больных (на 1 стадию — у 10, на 2 — у 1, на 3 — у 4 пациентов), при этом у 1 пациента отмечено уменьшение изменений на 1 стадию (с III до II).

**Заключение.** При рПсА отмечается медленное прогрессирование рентгенологических изменений КПС. Дактилит, повышение уровня С-реактивного белка и отсутствие терапии иФНО- $\alpha$  ассоциированы с рентгенологическим прогрессированием.

**Ключевые слова:** ранний псориатический артрит, рентгенологическое прогрессирование сакроилиита, аксиальный псориатический артрит

**Для цитирования:** Логинова ЕЮ, Трёмаскина ПО, Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Сухинина АВ, Глухова СИ. Рентгенологическое прогрессирование сакроилиита при раннем псориатическом артрите: данные 7-летнего наблюдения (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):98–103.

## 7 YEAR OF SACROILIAC RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (PRELIMINARY RESULTS)

Elena Yu. Loginova, Polina O. Tremaskina, Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva,  
Anastasiia V. Sukhinina, Svetlana I. Glukhova

**Objective** — to assess the dynamics of the sacroiliac joint radiographic progression (X-SIJ) in early psoriatic arthritis (ePsA).

**Methods.** 32 patients (pts) (19 men and 13 women) with PsA were examined at baseline (BL) and after 7 years. Mean age — 43.9±12 years, Me PsA duration — 7.5 [6; 8.25] years, follow-up — 7 [5.75; 7.83] years. All patients received standard treatment using biologic therapy in 59.4% of cases, mainly with tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors (43.7%). Radiographs of sacroiliac joint (SIJ) at BL and after 7 years were evaluated by an independent reader by Kellgren. Sacroiliitis (SI) on radiography (rSI) was recorded if there were changes in at least one SIJ grade II or higher. SI was considered radiologically significant (r-sSI) when it was bilateral grade II or higher, or unilateral grade III or IV. Progression was defined as the shift by  $\geq 1$  grade on any side.

**Results.** At BL SI was not observed in 11 (34.3%) pts, SI grade I was present in 7 (21.9%) pts, grade II — in 10 (31.3%), grade III — in 4 (12.5%). After 7 years SI was not observed in 6 (18.75%) pts, SI grade I was present in 6 (18.75%) pts, grade II — in 8 (25%), grade III — in 8 (25%), grade IV — in 4 (12.5%). At BL rSI was registered in 14 (43.75%) patients, after 7 years the number of patients with rSI increased to 20 (62.5%). At BL and 7 years follow-up r-sSI was detected in 10 (31.3%) and 16 (50%) pts ( $p=0.128$ ). On each side X-SIJ progression was detected in 15 (46.9%) pts (at 1 grade — in 10, 2 grades — in 1, 3 grades — in 4), 1 patient showed a decrease at 1 grade (from III to II).

**Conclusion.** In ePsA radiographic progression of SI is slow. Dactylitis, high CRP, and lack of iTNF- $\alpha$  therapy are associated with radiographic progression.

**Key words:** early psoriatic arthritis, radiographic progression of sacroiliitis, axial psoriatic arthritis

**For citation:** Loginova EYu, Tremaskina PO, Gubar EE, Korotaeva TV, Sukhinina AV, Glukhova SI. 7 year of sacroiliac radiographic progression in early psoriatic arthritis (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):98–103 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-98-103

Псориатический артрит (ПсА) – гетерогенное заболевание с поражением опорно-двигательного аппарата из группы спондилоартритов (СпА), которое может проявляться в виде артрита, энтезита и спондилита. По данным литературы, частота вовлечения осевого скелета при ПсА варьирует в широких пределах – от 25 до 70% при длительно текущем ПсА и от 5 до 28% – при раннем ПсА (рПсА), что можно объяснить бессимптомным течением и развитием рентгенологического осевого поражения у большинства больных в более поздние сроки [1]. Общепринятое определение аксиального ПсА (аксПсА) отсутствует. Важным диагностическим критерием аксиального поражения является наличие рентгенологических признаков сакроилиита (СИ). Согласно модифицированным Нью-Йоркским (мНЙ) критериям для анкилозирующего спондилита (АС), рентгенологически достоверным (рд) считается двусторонний СИ II стадии или односторонний III или IV стадии по Kellgren. Однако при ПсА аксиальное поражение рядом экспертов признается при наличии «по крайней мере одностороннего СИ II стадии» [2]. Динамика рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов (КПС) и факторы риска прогрессирования СИ у больных рПсА практически не изучены.

**Цель** исследования – оценить рентгенологическое прогрессирование сакроилиита при раннем псориатическом артрите.

### Материал и методы

В исследование включено 32 больных ПсА (19 мужчин и 13 женщин), соответствующих критериям CASPAR (2006), наблюдавшихся в течение 7 лет в когорте больных рПсА (с длительностью артрита не более 2 лет на момент включения) в рамках исследования РЕМАРКА. Пациенты с болью или ограничением движений в позвоночнике специально не отбирались. Средний возраст больных составил  $43.9 \pm 12$  лет, медиана (Me) длительности ПсА – 7.5 [6; 8.25] лет, псориаза – 11 [8; 15] лет, наблюдения – 7 [5.75; 7.83] лет. В течение всего срока наблюдения пациенты получали противовоспалительную терапию, согласно клиническим рекомендациям по лечению ПсА [3].

Исходно и через 7 лет всем больным проводилось стандартное клиническое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах, активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм).

Активность ПсА определяли по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis). DAPSA = ЧБС + ЧПС + боль + ОЗП + СРБ (мг/дл). DAPSA > 28 соответствовал высокой, 15–28 – умеренной, 5–14 – низкой активности, 0–4 – ремиссии.

Оценивалось состояние энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) в трех парных точках. В дополнение к LEI исследовалось место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных областей определяли наличие или отсутствие болезненности по следующей градации: «да» – 1; «нет» – 0. Максимальный счет энтезитов – 8. Оценивали число пальцев с дактилитом; максимальный счет – 20.

Определяли наличие воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society). У пациентов, имевших ВБС, оцени-

вали активность заболевания по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Всем больным выполнялась стандартная рентгенография таза. Проводилась динамическая оценка рентгенологических изменений КПС с определением стадии СИ с каждой стороны по Kellgren от 0 до IV (0 – норма; I – подозрение на наличие изменений; II – минимальные изменения; III – явные изменения; IV – полный анкилоз). Рентгенологический (рл) СИ регистрировался при наличии изменений хотя бы одного КПС II стадии и выше. СИ считался рентгенологически достоверным (рд), когда он был двусторонним II стадии или выше, или односторонним III или IV стадии в соответствии с мНЙ критериями для АС [4]. Рентгенограммы оценивались независимым рентгенологом.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (Body Surface Area; от 0 до 100%). При вовлечении < 3% поражение считалось незначительным, при 3–10% – умеренным, при BSA > 10% – распространенным. При BSA  $\geq$  3% определяли индекс активности и тяжести псориаза (Пс) PASI (Psoriasis Activity and Severity Index; от 0 до 72 баллов). PASI < 5 баллов соответствует низкой; 5 < PASI  $\leq$  10 – умеренной; PASI > 10 – высокой активности Пс.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD, standard deviation). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили. Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (при значениях частот менее 10). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни; анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона. Для выявления взаимосвязи показателей проводили корреляционный анализ Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При первом обращении в клинику все пациенты с рПсА получали традиционную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), преимущественно метотрексатом в подкожной форме. В связи с сохранением умеренной или высокой активности болезни через 3–9 месяцев 19 (59,4%) больным к лечению добавили генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), преимущественно ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ;  $n=14$  – 43,7%). Через 7 лет 21 (65,6%) больной продолжал терапию НПВП, 18 (56,3%) – терапию сБПВП ( $p=0,001$ ), 13 (40,6%) – терапию ГИБП, 1 (3,1%) больной получал таргетный (т) сБПВП – тофацитиниб.

Исходно периферический артрит выявлен у 32 (100%), энтезит – у 19 (59,4%), дактилит – у 21 (65,6%), Пс легкой и средней степени тяжести (BSA < 10%) – у 26 (81%), ВБС – у 11 (34,4%), HLA-B27 – у 13 (41,9%) больных рПсА. Отмечалась высокая активность периферического артрита

и спондилита; медиана DAPSA составляла 29,2 [24,8; 40,6], BASDAI – 4,2 [4; 6,2], ASDAS – 3,6 [2,8; 4,1].

В среднем через 7 лет ВБС сохранялась у 17 (53,1%) больных ( $p=0,132$ ); статистически значимо снизилась активность заболевания: медиана DAPSA уменьшилась до 14,1 [4,3; 21,4] ( $p=0,001$ ), BASDAI – до 2,7 [1,6; 5] ( $p=0,028$ ), ASDAS – до 2 [1,3; 3,3] ( $p=0,012$ ); число пациентов с артритом сократилось до 25 (78,1%;  $p=0,005$ ), с дактилитом – до 9 (28,1%;  $p=0,003$ ), с энтезитом – до 9 (28,1%;  $p=0,012$ ) (табл. 1).

По данным рентгенографии КПС, исходно СИ отсутствовал у 11 (34,3%) больных рПсА, у 7 (21,9%) выявлен СИ I стадии, у 10 (31,3%) – II стадии, у 4 (12,5%) – III стадии. Через 7 лет СИ отсутствовал у 6 (18,75%) пациентов ( $p=0,159$ ), у 6 (18,75%) выявлен СИ I стадии ( $p=0,75$ ), у 8 (25%) – II стадии ( $p=0,575$ ), у 8 (25%) – III стадии ( $p=0,2$ ), у 4 (12,5%) – IV стадии ( $p=0,041$ ).

Исходно рлСИ был выявлен у 14 (43,75%) больных; через 7 лет количество больных с рлСИ возросло до 20 (62,5%). РдСИ исходно определялся у 10 (31,3%),

Таблица 1. Динамика клинико-рентгенологических показателей за время наблюдения

Показатели	Исходно (n=32)	Через 7 лет (n=32)	p
Постоянная боль в спине, n (%)	11 (34,4%)	17 (53,1%)	0,132
Периферический артрит, n (%)	32 (100%)	25 (78,1%)	<b>0,005</b>
Энтезит, n (%)	19 (59,4%)	9 (28,1%)	<b>0,012</b>
Дактилит, n (%)	21 (65,6%)	9 (28,1%)	<b>0,003</b>
BSA, n (%)			
<3%	16 (50%)	16 (50%)	1
3–10%	10 (31,2%)	8 (25%)	0,581
>10%	6 (18,8%)	8 (25%)	0,549
BASDAI (при наличии ВБС), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,2 [4; 6,2]	2,7 [1,6; 5]	<b>0,028</b>
ASDAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [2,8; 4,1]	2 [1,3; 3,3]	<b>0,012</b>
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29,2 [24,8; 40,6]	14,1 [4,3; 21,4]	<b>0,001</b>
Рентгенологическая стадия СИ, n (%)			
0	11 (34,3%)	6 (18,8%)	0,159
I	7 (21,9%)	6 (18,7%)	0,75
II	10 (31,3%)	8 (25%)	0,575
III	4 (12,5%)	8 (25%)	0,2
IV	0	4 (12,5%)	<b>0,041</b>
Рентгенологический СИ, n (%)	14 (43,75)	20 (62,5%)	0,128
Рентгенологически достоверный СИ, n (%)	10 (31,3%)	16 (50%)	0,128
НПВП, n (%)	32 (100%)	21 (65,6%)	<b>0,001</b>
сБПВП, n (%)	32 (100%)	18 (56,3%)	<b>0,001</b>
ГИБП, n (%)	19 (59,4%)	13 (40,6%)	0,133
тсБПВП, n (%)	0	1 (3,1%)	0,319

Примечание: BSA – Body Surface Area; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ВБС – воспалительная боль в спине; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; СИ – сакроиллит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

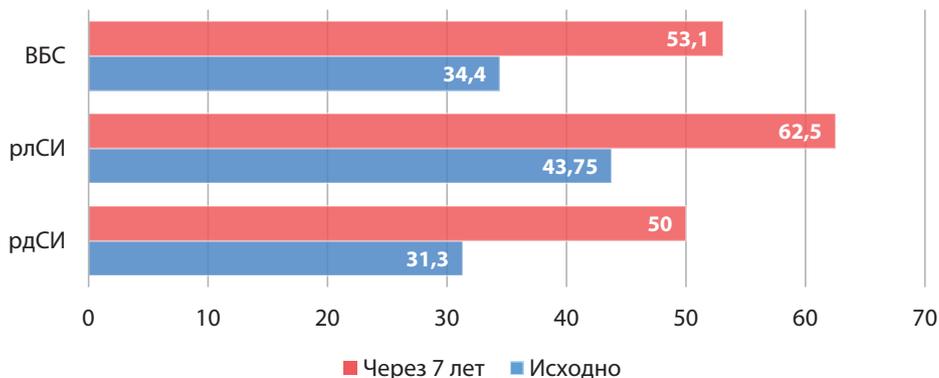


Рис. 1. Динамика аксиальных проявлений у больных ранним псориатическим артритом за время наблюдения: ВБС – воспалительная боль в спине; рлСИ – рентгенологический сакроиллит; рдСИ – рентгенологически достоверный сакроиллит

**Таблица 2.** Динамика рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов при раннем псориатическом артрите, n (%)

Рентгенологическая стадия СИ исходно	Количество больных исходно	Рентгенологическая стадия СИ через 7 лет					Прогрессирование СИ
		0	I	II	III	IV	
0	11 (34,3)	6 (54,55)	1 (9,09)	1 (9,09)	3 (27,27)	0	5
I	7 (21,9)	0	5 (71,43)	1 (14,29)	0	1 (14,29)	2
II	10 (31,3)	0	0	5 (50)	5 (50)	0	5
III	4 (12,5)	0	0	1 (25)	0	3 (75)	3
Всего	32	6 (18,75)	6 (18,75)	8 (25)	8 (25)	4 (12,5)	15 (46,9%)

Примечание: СИ – сакроилиит

через 7 лет – у 16 (50%) больных ( $p=0,128$ ). Незначительно возросло число больных с ВБС – с 34,4% до 53,1%. Статистически значимых изменений не выявлено (рис. 1).

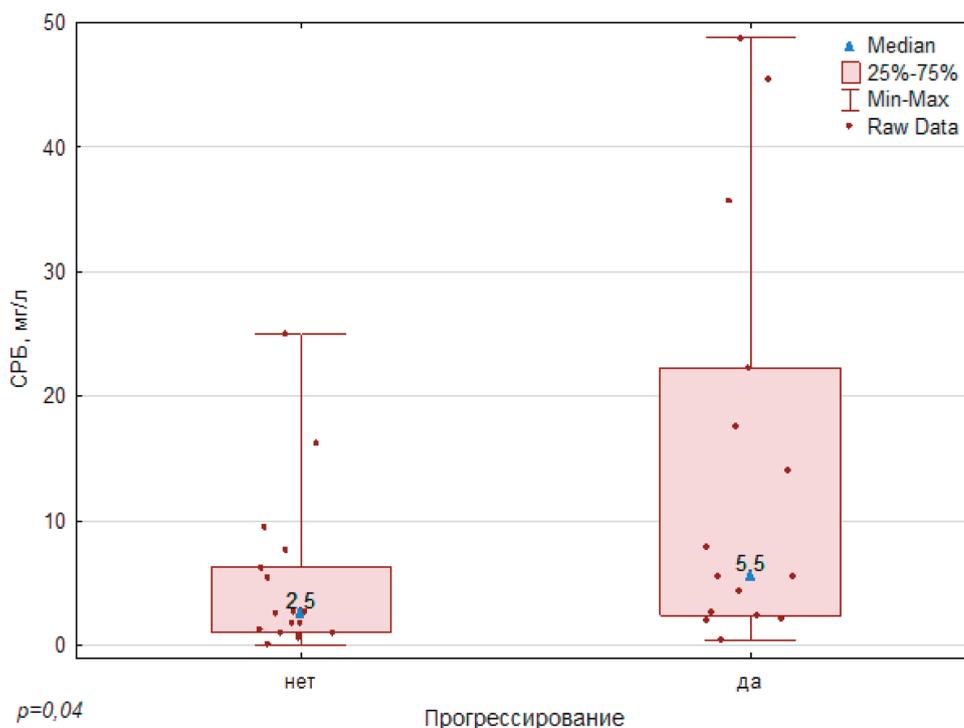
При оценке динамики рентгенологических изменений прогрессирование СИ выявлено у 15 (46,9%) больных (у 10 – на 1 стадию, у 1 – на 2, у 4 – на 3). У 17 (53,1%) больных СИ не прогрессировал, причем в одном случае отмечено уменьшение изменений на 1 стадию (с III до II) (табл. 2). У пациентов, исходно не имевших СИ, в одном случае развился СИ II стадии, в 3 – III стадии, а у больных с I стадией СИ наблюдалось его прогрессирование в 1 случае до II стадии, в 1 – до IV стадии. У 5 из 10 пациентов со II стадией СИ он прогрессировал до III стадии, а у 3 из 4 с III стадией – до IV.

Рентгенологическое прогрессирование СИ ассоциировалось с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) ( $r=0,373$ ;  $p=0,04$ ), отсутствием терапии иФНО- $\alpha$  ( $r=-0,451$ ;  $p=0,011$ ), а также с наличием дактилитов исходно ( $r=0,416$ ;  $p=0,019$ ) (рис. 2). Эти данные демонстрируют, что дактилит является фактором неблагоприятного

прогноза прогрессирования СИ. В свою очередь, наличие активного воспаления, сопровождающегося повышением уровня СРБ и отсутствием терапии иФНО- $\alpha$ , может способствовать прогрессированию рентгенологических изменений (рис. 2).

### Обсуждение

Аксиальное поражение является важным проявлением ПсА. Однако чаще всего ПсА дебютирует с периферического артрита и дактилита, а поражение позвоночника отсутствует или протекает бессимптомно. Скорость рентгенологического прогрессирования при аксПсА не высока. По данным V. Chandran и соавт. [5], за 10 лет наблюдения аксиальное поражение развилось у 15% больных ПсА, исходно не имевших спондилита и СИ. Эти данные свидетельствуют о развитии поражения осевого скелета на более поздних стадиях заболевания. В российской когорте больных ПсА аксиальное поражение чаще наблюдалось у лиц с длительностью заболевания более 3 лет [6]. При рПсА



**Рис. 2.** Ассоциация рентгенологическим прогрессированием сакроилиита с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) на последнем визите у больных псориатическим артритом

с длительностью периферического артрита в среднем 12 месяцев ВБС имела у 65%, рлСИ выявлен у 47,2%, рдСИ – у 30,3% из 89 больных [7].

Прогрессированию СИ при ПсА посвящены немногочисленные исследования. Так, в Канадской когорте ПсА с аксиальным поражением, определяемым как односторонний рлСИ по крайней мере II и более стадии, был выявлен у 612 (45%); рдСИ, соответствующий мНЙ критериям, – у 477 (35%) из 1354 больных ПсА [2]. Только у половины пациентов с ПсА (52%) в среднем через 5,5 лет отмечалось прогрессирование рлСИ до рдСИ.

Результаты нашего исследования в целом совпадают с данными, которые были получены при обследовании Канадской когорты, несмотря на имеющиеся различия в количестве пациентов и времени от момента постановки диагноза до выявления признаков рлСИ (8–9 лет). В нашем исследовании рентгенография таза проводилась пациентам на ранних сроках течения болезни – в среднем через 12 месяцев от появления первых признаков периферического артрита. При этом рлСИ исходно был выявлен у 14 (43,75%), а рдСИ – у 10 (31,3%) больных рПсА. Через 7 лет количество больных с рлСИ возросло до 20 (62,5%), а с рдСИ – до 16 (50%). Следует отметить, что, в отличие от Канадской когорты, в которой оценивались рентгенограммы пациентов с аксПсА, изначально имеющих рлСИ, мы оценивали рентгенограммы таза всех больных рПсА независимо от наличия признаков поражения позвоночника и проследили динамику изменений КПС от отсутствия рлСИ до развития СИ III или IV стадии у 3 (27,27%) и 1 (14,29%) больного соответственно. В связи с этим прогрессирование СИ с какой-либо стороны отмечалось у 46,9% больных рПсА, преимущественно на I стадию.

Среди факторов риска прогрессирования СИ в Канадской когорте больных ПсА были выделены более молодой возраст пациентов, небольшая длительность заболевания, повышенная СОЭ, тяжелый псориаз и периферический артрит. В то же время пациенты с большей продолжительностью заболевания имели меньше шансов на прогрессирование СИ [2], что, по нашему мнению, может быть связано с гетерогенностью ПсА. Ранее V. Chandran и соавт. [5] предположили, что тяжелый периферический артрит и HLA-B27 являются факторами риска развития аксПсА. В нашей работе выявлена ассоциация рентгенологического прогрессирования СИ с повышенным уровнем СРБ и отсутствием терапии иФНО- $\alpha$ , что косвенно свидетельствует о влиянии высокой активности болезни на прогрессирование. Протективное влияние иФНО- $\alpha$ , которые получали 43,7% наших больных, подтверждается отсутствием рентгенологического прогрессирования СИ в 53,1% случаев.

По нашим данным, дактилит является фактором риска прогрессирования СИ, что подтверждается результатами исследования S.S. Li и соавт. [8], которые показали, что пациенты с аксПсА и дактилитом по сравнению с пациентами без дактилита имели более высокую степень поражения КПС (отношение шансов – 2,08; 95%-й доверительный интервал: 1,14–3,79;  $p=0,02$ ) и более серьезные повреждения суставов, выявленные при рентгенографии ( $p<0,05$ ).

В настоящее время более изучено рентгенологическое прогрессирование аксиального СпА (аксСпА), в отличие от периферического СпА, к которому относится ПсА. Рентгенологическое прогрессирование изменений в позвоночнике при нерентгенологическом (нр) аксСпА

в целом невелико. В большинстве исследований сообщается, что примерно у 10–40% пациентов нр-аксСпА прогрессирует до рл-аксСпА в течение 2–10 лет [9]. Недостаточно данных, чтобы предположить, что какой-либо метод лечения может повлиять на прогрессирование от нр-аксСпА до рл-аксСпА, при этом иФНО- $\alpha$  показывают некоторые многообещающие результаты. В нашем исследовании применение иФНО- $\alpha$  также было ассоциировано с отсутствием рентгенологического прогрессирования.

Рентгенологическое прогрессирование СИ изучалось в основном на когортах больных с ранним аксСпА, в которых для оценки СИ применялись мНЙ критерии. В когорте DESIR пятилетнее прогрессирование изменений КПС у пациентов с недавно начавшимся аксСпА было незначительным: переход от нрСИ к рлСИ (по мНЙ критериям) был установлен у 5,1% пациентов, изменение по крайней мере на одну стадию – у 13% [10]. В ранней испанской когорте аксСпА Esperanza прогрессирования от нр-аксСпА до рл-аксСпА в течение 6 лет не наблюдалось: СИ присутствовал у 20 (21,3%) пациентов исходно и у 18 (19,2%) пациентов через 6 лет; у 11 пациентов СИ был как при первом, так и при последнем посещении; у 9 пациентов исходный рл-СИ сменился на нр-СИ через 6 лет, а у 7 исходный нр-СИ – на рл-СИ. Однако отмечалось, что оценка рентгенограмм КПС имеет ограничения для выявления начальных стадий рентгенологического прогрессирования [11]. В нашем исследовании также было отмечено уменьшение стадии СИ с III на II у 1 пациента через 7 лет.

Таким образом, при рПсА отмечается медленное прогрессирование рентгенологических изменений КПС, что может быть обусловлено гетерогенным характером заболевания и ранним началом активной противовоспалительной терапии. В среднем через 7 лет количество больных, исходно имевших рлСИ и рдСИ, возросло с 43,75% и 31,3% до 62,5% и 50% соответственно. Прогрессирование СИ с какой-либо стороны выявлено почти у половины (46,9%) больных рлПсА, преимущественно на I стадию. Наличие дактилита является фактором неблагоприятного прогноза прогрессирования СИ. Повышенный уровень СРБ и отсутствие терапии иФНО- $\alpha$  также ассоциированы с рентгенологическим прогрессированием. Необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для изучения рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника при ПсА, поиск факторов риска и эффективных стратегий лечения.

*Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».*

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(93):31-35.
2. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Axial disease in psoriatic arthritis: The presence and progression of unilateral grade 2 sacroiliitis in a psoriatic arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):464-468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.007
3. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
4. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-368.
5. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(4):809-815. doi: 10.3899/jrheum.091059
6. Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ, Василенко ЕА, и др. Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):622-627. [Korsakova YL, Loginoва EY, Korotaeva TV, Gubar EE, Glukhova SI, Vasilenko EA, et al. The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):622-627 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201506
7. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ, Насонов ЕЛ. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите (данные исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):34-40. [Gubar EE, Loginoва EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV, Nasonov EL. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-34-40
8. Li SS, Du N, He SH, Liang X, Li TF. Dactylitis is associated with more severe axial joint damage and higher disease activity in axial psoriatic arthritis. *Rheumatol*. 2022;49(9):1012-1019. doi: 10.3899/jrheum.220098
9. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):525-533. doi: 10.1080/17446666X.2018.1477591
10. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: The 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1823-1828. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596
11. Fernández-Carballido C, Tornero C, Castro-Villegas MC, Galindez E, García-Llorente JF; ESPERANZA study group. No radiographic sacroiliitis progression was observed in patients with early spondyloarthritis at 6 years: Results of the Esperanza multicentric prospective cohort. *RMD Open*. 2020;6(2):e001345. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001345

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

Тремаскина П.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

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

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

Сухинина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1505-7563>

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

# Применение симптоматических средств замедленного действия при остеоартрите суставов кистей: акцент на параметры микроциркуляции

А.С. Трофимова, В.И. Мазуров, А.А. Шохин, Е.А. Трофимов

ФГБОУ ВО  
«Северо-Западный  
государственный меди-  
цинский университет  
им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России  
198015, Российская  
Федерация,  
Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, 41

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

**Контакты:** Трофимова  
Анна Сергеевна,  
[anna.trofimova@szgmu.ru](mailto:anna.trofimova@szgmu.ru)  
**Contacts:** Anna Trofimova,  
[anna.trofimova@szgmu.ru](mailto:anna.trofimova@szgmu.ru)

Поступила 10.01.2024  
Принята 12.01.2024

**Цель исследования** – оценка эффективности препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелких морских рыб), а также его влияния на параметры микроциркуляции у пациентов с остеоартритом (ОА) мелких суставов кистей (ОАК).

**Пациенты и методы.** В исследование включено 80 больных от 35 до 65 лет с ОА мелких суставов кистей I–II стадии по Kellgren – Lawrence, с болевым синдромом  $\geq 40$  мм и  $\leq 90$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты были распределены в соотношении 1:1. В исследуемой группе (комбинированной терапии) пациенты получали Алфлутоп по стандартной схеме: 2 мл внутримышечно через день N 10 и мелоксикам 7,5–15 мг в сутки в режиме «по требованию». В группе сравнения (монотерапии) была назначена терапия мелоксикамом 7,5–15 мг в сутки N 20. В ходе наблюдения проводилась оценка динамики боли в суставах по ВАШ, динамики заболевания по ВАШ пациентом и врачом, рассчитывались функциональные индексы Дрейзера и AUSCAN (Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index), капилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ) с оценкой числа капилляров и числа альтераций на 1 мм дистального ряда капилляров. Длительность исследования составила 6 недель.

**Результаты и обсуждение.** К 35-му дню лечения препаратом Алфлутоп в комбинации с мелоксикамом установлено статистически значимое снижение боли и функциональной активности заболевания по ВАШ и индексу AUSCAN ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой монотерапии. Параметры микроциркуляции по данным КНЛ в группе Алфлутоп и мелоксикам оставались стабильными к концу исследования ( $p > 0,05$ ). В группе монотерапии мелоксикамом к 35-му дню наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение числа измененных капилляров на 1 мм дистального ряда ногтевого ложа ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, Алфлутоп демонстрирует клиническую эффективность при ОА суставов кистей (уменьшает болевой синдром, скованность, улучшает функцию суставов). Кроме того, не исключается эффект Алфлутопа в отношении замедления микроциркуляторных нарушений.

**Ключевые слова:** остеоартрит, Алфлутоп, VEGF, капилляроскопия ногтевого ложа, микроциркуляция  
**Для цитирования:** Трофимова АС, Мазуров ВИ, Шохин АА, Трофимов ЕА. Применение симптоматических средств замедленного действия при остеоартрите суставов кистей: акцент на параметры микроциркуляции. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):104–108.

## THE USE OF SYMPTOMATIC SLOW-ACTING DRUGS FOR OSTEOARTHRITIS OF THE JOINTS OF THE HANDS: ACCENT ON MICROCIRCULATION PARAMETERS

Anna S. Trofimova, Vadim I. Mazurov, Andrei A. Shokhin, Evgeniy A. Trofimov

**The aim** of the study – to evaluate the effectiveness of the drug Alflutop (bioactive concentrate of small marine fish), as well as its effect on microcirculation parameters in patients with osteoarthritis (OA) of small joints of the hands.

**Patients and methods.** The study included 80 patients aged 35 to 65 years with OA of small joints of the hands, stage I–II according to Kellgren – Lawrence, with pain  $\geq 40$  mm and  $\leq 90$  mm on a visual analogue scale (VAS). Subjects were distributed in 1:1 ratio. In the study group (combined therapy) patients received Alflutop according to the standard scheme: 2 ml intramuscularly every other day N 10 and meloxicam 7.5–15 mg per day in the “on demand” mode. The second group (monotherapy) received meloxicam 7.5–15 mg per day N 20. During the observation, the dynamics of joint pain on the VAS scale, the dynamics of the disease on the VAS scale by the patient and the doctor, the functional Dreiser index and AUSCAN (Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index), nailfold capillaroscopy (NFC) with an assessment of the number of capillaries and the number of alterations per 1 mm of the distal row of capillaries were evaluated. The duration of the study was 6 weeks.

**Results and discussion.** By the 35<sup>th</sup> day of treatment with Alflutop in combination with meloxicam, a statistically significant decrease in pain and functional activity of the disease was found according to the VAS indices, the AUSCAN index ( $p < 0.05$ ) compared with the meloxicam monotherapy group. Microcirculation parameters according to NFC data in the Alflutop and meloxicam group remained stable by the end of the study ( $p > 0.05$ ). In meloxicam monotherapy group, by the 35<sup>th</sup> day of follow-up, there was a significant increase in the number of altered capillaries by 1 mm of the distal row of the nail ( $p < 0.001$ ).

Thus, Alflutop demonstrates clinical efficacy in OA of the joints of the hands (reduces pain, stiffness, improves joint function). In addition, the effect of Alflutop with respect to slowing down microcirculatory disorders is not excluded.

**Key words:** osteoarthritis, Alflutop, VEGF, nailfold capillaroscopy, microcirculation

**For citation:** Trofimova AS, Mazurov VI, Shokhin AA, Trofimov EA. The use of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis of the joints of the hands: Accent on microcirculation parameters. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):104–108 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-104-108

**Остеoarтрит (ОА)** является самым распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата, характеризующимся дегенеративными изменениями суставов и хрящевой ткани. Распространенность ОА составляет более 5:1000 населения в возрасте 18 лет и старше [1]. Согласно данным многочисленных исследований, заболеваемость ОА с возрастом неуклонно растет; так, в группе 65–74 лет она составляет 49%, в группе 75–84 года – 61,1%, в группе старше 85 лет – 64,4% [2]. Ежегодно в России регистрируется до 600 тыс. новых случаев ОА [1].

При ОА могут поражаться практически любые суставы, но чаще всего это мелкие суставы кистей, стоп, коленные и тазобедренные суставы. Заболевание имеет прогрессирующий характер, приводит к потере функции суставов и нередко – к инвалидизации таких больных [3].

ОА – мультифакториальное заболевание, в развитии которого играют роль как средовые факторы, так и генетическая предрасположенность. Основными факторами риска считаются женский пол, возраст, ожирение, метаболический синдром, дефицит эстрогенов в постменопаузе, полученные травмы, малоподвижный образ жизни [4].

Механизмы развития ОА связаны с клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса. Макро- и микроповреждения стимулируют неадекватные адаптивные ответы организма, запуская низкоинтенсивное воспаление в тканях сустава [5]. Хроническое воспаление приводит к гипертрофии синовиоциты и синовииту, активируя синтез воспалительных цитокинов еще до видимой деградации хрящевой ткани. Смещение баланса цитокинов способствует секреции ферментов и других провоспалительных факторов, вызывая морфологические изменения в суставе, такие как дегенерация хряща и образование остеофитов [6].

Процесс воспаления и перестройки костной ткани при ОА опосредован активацией Toll-подобных рецепторов (TLR, Toll-like receptors) и последующим синтезом интерлейкина (ИЛ) 1, который вызывает активацию некоторых факторов транскрипции, таких как NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), p38-MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) и c-Jun N-терминальная киназа. В дальнейшем эти медиаторы способствуют экспрессии множества генов, продуктами которых являются другие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, медиаторы воспаления и ферменты (TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ). В результате происходит ингибирование регенерации хряща, усиление его разрушения ферментами и прямое цитотоксическое воздействие на хондроциты. В клетках сустава ИЛ-1 $\beta$  способен индуцировать собственную секрецию аутокринным способом [7]. Хондроциты также выделяют множество цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, которые могут взаимодействовать между собой для регулирования клеточно-го метаболизма [8].

Сосудистые изменения при ОА связаны с ИЛ-8 и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor), которые обладают проангиогенным эффектом. Имеются данные о том, что VEGF, который, как долгое время считалось, является эндотелий-специфичным на основе локализации его рецептора, может также воздействовать на неэндотелиальные типы клеток, проводя активную трансдукцию сигнала. Известно, что VEGF вырабатывается воспаленной синовиальной оболочкой, способствует ангиогенезу и тем самым приводит к инфльтрации сустава различными иммунокомпетентными

клетками [9]. Также существуют последовательные доказательства участия VEGF в патологической неоваскуляризации хряща, особенно при ревматоидном артрите, с увеличением его концентрации в синовиальной жидкости. Исследования рассматривают наличие VEGF-рецептора и его функциональной сигнальной трансдукции в гипертрофических хондроцитах, что может иметь дополнительные дифференцирующие или морфогенные эффекты на образование эндохондральной кости [10, 11].

Доказано, что VEGF обнаруживается при поздних стадиях ОА. Благодаря его свойству увеличивать матриксные металлопротеиназы и уменьшать их блокаторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ), VEGF, вероятно, играет важную роль в развитии ОА. На поздних стадиях ОА наблюдается инвазия кровеносных сосудов из субхондральной ростковой пластины, синовиит с ангиогенезом и рост остеофитов. В своем исследовании Н. Jansen и соавт. доказали в эксперименте, что при индуцировании ОА у кроликов в поврежденном суставе через 8 недель обнаруживается накопление VEGF, а в группе контроля его накопления не происходит [11]. Также ранее было доказано, что механическая перегрузка хряща приводит посредством индуцируемого гипоксией фактора (HIF, hypoxia-inducible factor) к экспрессии VEGF.

Микросудистые изменения наблюдаются при многих ревматических заболеваниях, в особенности аутоиммунной природы. Основным и наиболее используемым методом оценки сосудов микроциркуляторного русла является капилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ) [12]. Хорошо известны капилляроскопические паттерны при системной склеродермии, которые широко используются клиницистами для верификации этого диагноза [13]. Менее изучены изменения капилляров при ревматоидном артрите; чаще всего они описываются в литературе как «неспецифические» [14]. В контексте описанных ранее сосудистых изменений при ОА вызывает интерес изучение капилляров ногтевого ложа у пациентов данной группы. И.Н. Пенин и соавт. [15] в отечественном сравнительном исследовании описали 20 пациентов с первичным ОА, у которых отмечались расширение и патологическая извитость капилляров (две альтерации) суммарно по всем полям зрения. Схожие данные представлены в датском сравнительном исследовании, где проводилась КНЛ у пациентов с ОА. По результатам 24 (51%) человека из 48 участников исследования имели плотность капилляров ниже средней, у 23 (48%) отмечена капиллярная дезорганизация, 1 (2%) имел геморрагии и 14 (29%) – капиллярные разветвления [14].

Согласно российским и зарубежным рекомендациям, в терапии остеоартрита суставов кистей (ОАК) используются как фармакологические, так и нефармакологические методы. В качестве обезболивания с учетом выраженности боли и факторов риска применяются топические и системные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, антидепрессанты, антиконвульсанты, трамадол. К немедикаментозным методам относят: изменение образа жизни, снижение массы тела, лечебную физкультуру, психотерапию, применение ортезов и бандажей [15, 16].

При установленном диагнозе первичного ОА любой локализации всем пациентам рекомендуется применять симптоматические средства замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), которые входят в группу базисных препаратов. SYSADOA

не только обладают обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и способны замедлять прогрессирование заболевания [17, 18].

В настоящем исследовании проводилось изучение лекарственного средства из группы SYSADOA – Алфлутопа. Он представляет собой уникальный биоактивный концентрат, полученный из мелких морских рыб. Механизм его действия связан в первую очередь с ингибированием активации сигнальных путей ядерного фактора NF- $\kappa$ B и Wnt/b-catenin. Одной из ключевых особенностей препарата Алфлутоп является его способность ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8, а также блокировать клеточные рецепторы основного цитокина воспаления – ИЛ-1 $\beta$ . Кроме того, лекарственное средство обладает антикатаболическим эффектом, способствуя подавлению активности металлопротеиназ, которые ответственны за расщепление основных компонентов матрикса хряща, таких как протеогликаны и коллаген, что позволяет замедлить его деградацию и защитить структуру. Согласно проведенным исследованиям, Алфлутоп также оказывает влияние на несколько ключевых молекул, играющих роль в сосудистых изменениях при остеоартрите. Особенно значимым является его способность существенно снижать уровень VEGF, что предполагает терапевтический эффект в VEGF-опосредованных деструктивных процессах, ограничивая патологический ангиогенез и последующий воспалительный каскад [19]. Описанные свойства препарата Алфлутоп предполагают его эффективность в замедлении капиллярскопических изменений, в том числе в микрососудах ногтевого ложа. Выдвинутая гипотеза стала поводом для проведения данного научного исследования.

**Целью** исследования является сравнение эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратом Алфлутоп и мелоксикамом в сравнении с монотерапией мелоксикамом, а также оценка капиллярскопических изменений с помощью капиллярскопии ногтевого ложа у пациентов с остеоартритом суставов кистей.

### Материалы и методы

В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 80 человек в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст  $56,04 \pm 5,48$  года). Все пациенты имели критерияльно (согласно Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) верифицированный ОАК 1-й и 2-й рентгенологической стадии, установленной минимум за 3 месяца до включения в исследование. Наблюдение проводилось на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

До начала исследования больные не принимали препараты из группы SYSADOA и глюкокортикоиды. Исключались пациенты с эрозивными изменениями по рентгенографии суставов кистей, декомпенсированными соматическими заболеваниями, незначительным (<40 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли) и выраженным (>90 мм по ВАШ боли) болевым синдромом, а также с наличием в анамнезе коагулопатий и приемом антикоагулянтов и антиагрегантов.

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы на две группы (методом конвертов):

1. Исследуемая группа (комбинированной терапии;  $n=40$ ): пациенты, получающие комбинированную фармакологическую терапию препаратом Алфлутоп по 2 мл внутримышечно через день (курс 10 инъекций) и НПВП (мелоксикам 7,5–15 мг/сут.) в режиме «по требованию».

2. Группа сравнения (монотерапии;  $n=40$ ): пациенты, принимающие монотерапию НПВП (мелоксикам 7,5–15 мг/сут.) ежедневно в течение 20 суток.

Обе группы пациентов исходно были сопоставимыми по ключевым параметрам (табл. 1). Длительность исследования составила 35 дней и включала 4 визита: V1 – день старта; V2 –  $10 \pm 3$  день; V3 –  $20 \pm 3$  день; V4 –  $35 \pm 3$  день. На каждом визите производилась оценка безопасности терапии, определение функциональных индексов (индекс Дрейзера (FIHOA, Functional Index for Hand Osteoarthritis), индекс AUSCAN (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index)), общая оценка болезни врачом (IGA, Investigator Global Assessment) и пациентом (PGA, Patient Global Assessment), а также уровень боли по ВАШ.

В начале исследования и в конечной точке всем пациентам проводилась КНЛ с количественной оценкой плотности капилляров и счетом альтераций на 1 мм дистального ряда капилляров ногтевого ложа. КНЛ проводилась по международным стандартам на цифровом микроскопе Levenhuk DTX 700 Mobi («Левенгук», Россия) с возможностью фотофиксации. Помимо КНЛ, на 1-м и 4-м визите у больных определялся уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по методу Вестергрена и уровень С-реактивного белка.

Из группы комбинированной терапии за период наблюдения выбыл 1 пациент в связи с развитием острого респираторного заболевания. В группе сравнения выбыли 3 пациента – 1 мужчина и 2 женщины – в связи с появлением гастралгий. Аллергических реакций в обеих группах отмечено не было.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием общепринятых статистических методов. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Клинико-демографические показатели групп перед стартом исследования

Параметры	Алфлутоп и мелоксикам	Мелоксикам	<i>p</i>
Количество пациентов (ж/м)	38 женщин/2 мужчины	37 женщин/3 мужчины	–
Возраст, годы	$56,75 \pm 5,80$	$55,33 \pm 5,10$	$>0,05$
Длительность болезни, годы	$8,30 \pm 2,39$	$8,53 \pm 2,49$	$>0,05$
Масса тела, кг	$73,75 \pm 12,17$	$75,18 \pm 12,90$	$>0,05$
Рост, м	$1,67 \pm 0,05$	$1,65 \pm 0,07$	$>0,05$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$26,30 \pm 4,03$	$27,55 \pm 4,25$	$>0,05$

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела

**Результаты и обсуждение**

В конечной точке исследования (V4) в обеих группах отмечалась положительная динамика лечения в виде статистически значимого уменьшения боли, улучшения функционального состояния, а также в оценке заболевания врачом и пациентом (табл. 2). Однако в исследуемой группе эффективность терапии была статистически значимо выше по ВАШ боли, индексам AUSCAN, IGA и PGA ( $p < 0,05$ ).

Наступление статистически значимого снижения боли (ВАШ боли, PGA) отмечается к 20-му дню в обеих группах, однако уровень боли на 35-й день наблюдения (V4) был статистически значимо ниже в исследуемой группе ( $32,40 \pm 3,46$  и  $34,50 \pm 4,40$  мм соответственно) в сравнении с группой монотерапии мелоксикамом ( $34,90 \pm 3,77$  и  $37,33 \pm 4,17$  мм соответственно).

При оценке результатов проводимых функциональных тестов Дрейзера и AUSCAN за период исследования отмечается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей к 35-му дню в обеих группах лечения: в группе комбинированной терапии индекс Дрейзера снизился с  $15,10 \pm 4,11$  до  $8,28 \pm 2,43$  балла, индекс AUSCAN – с  $708,8 \pm 117,1$  до  $459,8 \pm 85,7$  мм. В группе сравнения индекс Дрейзера к концу наблюдения уменьшился с  $14,93 \pm 3,32$  до  $9,10 \pm 2,52$  балла соответственно, AUSCAN – с  $711,0 \pm 129,9$  до  $512,0 \pm 117,7$  мм. Однако в группе комбинации улучшение функционального индекса AUSCAN оказалось более значимым ( $p < 0,05$ ) не только внутри группы, но и в сравнении с группой мелоксикама –  $459,75 \pm 85,7$  мм в группе комбинации к 35-му дню против  $512,00 \pm 117,7$  мм в группе мелоксикама.

По лабораторным показателям в обеих группах исследования статистически значимого снижения уровня

СОЭ к 35-му дню достигнуть не удалось, при этом в группе комбинированной терапии в конце исследования определено статистически значимое снижение уровня С-реактивного белка по сравнению с исходными показателями в этой группе ( $2,05 \pm 1,11$  до  $1,85 \pm 0,90$  г/л).

С целью динамической оценки состояния микроциркуляторного русла у пациентов обеих групп на 1-м и 4-м визите выполнялась КНЛ с оценкой числа капилляров на 1 мм дистального ряда капилляров и числа альтераций (измененных капилляров) на 1 мм.

К заключительному визиту (V4) число капилляров в обеих группах статистически значимо не изменилось. Однако непрерывный прием НПВП увеличивает число альтераций дистального ряда капилляров ногтевого ложа, что статистически значимо наблюдается в группе сравнения: до лечения число альтераций составляло  $3,63 \pm 0,87$  капилляра на 1 мм, к 35-му дню –  $4,18 \pm 0,84$  капилляра на 1 мм ( $p = 0,001$ ) (табл. 3).

Таким образом, получены данные о том, что применение препарата Алфлутоп у пациентов с ОАК является эффективным, что подтверждается статистически значимым уменьшением болевого синдрома и улучшением функциональной способности суставов кистей.

Также в ходе проведенного исследования получены некоторые данные, свидетельствующие о влиянии препарата Алфлутоп на замедление развития нарушений микроциркуляции, а именно отсутствие прогрессирования уменьшения числа капилляров и увеличения числа измененных капилляров дистального ряда ногтевого ложа по данным КНЛ. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения дальнейших более длительных исследований по изучению микроциркуляторного русла на большей когорте пациентов.

**Таблица 2.** Сравнительная динамика показателей альгофункциональных индексов пациентов в разбивке по визитам и группам

Показатели	V1		V2		V3		V4	
	алфлутоп и мелоксикам	мелоксикам	алфлутоп и мелоксикам	мелоксикам	алфлутоп и мелоксикам	мелоксикам	алфлутоп и мелоксикам	мелоксикам
ВАШ боли, мм	$55,55 \pm 5,89$	$56,23 \pm 4,90$	$41,15 \pm 5,55$	$47,75 \pm 4,05$	$36,73 \pm 3,83^*$	$37,59 \pm 4,02^*$	$32,40 \pm 3,46^{**}$	$34,90 \pm 3,77^*$
IGA, мм	$56,08 \pm 4,38$	$54,38 \pm 4,54$	$40,93 \pm 6,26$	$42,25 \pm 4,28$	$37,90 \pm 5,18^*$	$39,60 \pm 4,41^*$	$34,50 \pm 4,40^{**}$	$37,33 \pm 4,17^*$
PGA, мм	$57,93 \pm 7,52$	$58,80 \pm 7,00$	$52,43 \pm 5,67$	$54,48 \pm 5,96$	$48,58 \pm 4,88^*$	$50,45 \pm 4,38^*$	$44,38 \pm 3,51^{**}$	$46,93 \pm 3,52^*$
FIHOA, мм	$15,10 \pm 4,11$	$14,93 \pm 3,32$	$12,00 \pm 3,31$	$12,65 \pm 2,84$	$9,48 \pm 2,64^*$	$10,48 \pm 2,48$	$8,28 \pm 2,43^*$	$9,10 \pm 2,52^*$
AUSCAN, мм	$708,8 \pm 117,1$	$711,0 \pm 129,9$	$615,3 \pm 108,2$	$636,8 \pm 132,4$	$546,5 \pm 101,4$	$569,0 \pm 120,4$	$459,8 \pm 85,7^{**}$	$512,0 \pm 117,7^*$

**Примечание:** ВАШ – визуальная аналоговая шкала; IGA – Investigator Global Assessment; PGA – Patient Global Assessment; FIHOA – Functional Index for Hand Osteoarthritis; AUSCAN – Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index; \* – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем в группе; \*\* – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между группами

**Таблица 3.** Показатели капилляроскопии ногтевого ложа при оценке дистального ряда капилляров исследуемых групп пациентов

Группы	Количество капилляров на 1 мм		Статистическая значимость различий между группами ( $p$ )	Количество альтераций на 1 мм		Статистическая значимость различий между группами ( $p$ )
	V1	V4		V1	V4	
Комбинированной терапии	$8,48 \pm 0,82$	$8,48 \pm 0,78$	0,751	$3,70 \pm 1,02$	$3,83 \pm 0,81$	0,211
Монотерапия	$8,35 \pm 1,05$	$8,30 \pm 1,02$	0,752	$3,63 \pm 0,87$	$4,18 \pm 0,84$	<b>0,001</b>

**Прозрачность исследования**

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

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. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46(1):32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-39 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
2. Ткачева ОН, Воробьева НМ, Котовская ЮВ, Остроумова ОД, Черняева МС, Силутина МВ, и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):168-178. [Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YuV, Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Silyutina MV, et al. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: The first results of the EVCALIPT study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3985 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3985
3. Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Загородний НВ, Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. *Современная ревматология*. 2022;16(6):106-116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, Zagorodny NV, Alekseeva LI, Chichasova NV, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106-116 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
4. Мазуров ВИ (ред.). Клиническая ревматология. Руководство для врачей; 3-е изд., переработанное и дополненное. М.:Е-ното;2021. [Mazurov VI (ed.). *Clinical rheumatology. Guide for physicians*; 3rd edition, revised and enlarged. Moscow:Е-ното;2021 (In Russ.)].
5. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-592. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136
6. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208
7. Aigner T, McKenna L, Zien A, Fan Z, Gebhard PM, Zimmer R. Gene expression profiling of serum- and interleukin-1 beta-stimulated primary human adult articular chondrocytes – a molecular analysis based on chondrocytes isolated from one donor. *Cytokine*. 2005;31(3):227-240. doi: 10.1016/j.cyto.2005.04.009
8. Henrotin YE, De Groote DD, Labasse AH, Gaspar SE, Zheng SX, Geenen VG, et al. Effects of exogenous IL-1 beta, TNF alpha, IL-6, IL-8 and LIF on cytokine production by human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(3):163-173. doi: 10.1016/s1063-4584(96)80012-4
9. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, Gill SE, Ganesan A, Wilson D, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2173-2177. doi: 10.1002/art.11094
10. Fay J, Varoga D, Wruck CJ, Kurz B, Goldring MB, Pufe T. Reactive oxygen species induce expression of vascular endothelial growth factor in chondrocytes and human articular cartilage explants. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R189. doi: 10.1186/ar2102
11. Jansen H, Meffert RH, Birkenfeld F, Petersen W, Pufe T. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in moderate osteoarthritis in a rabbit model. *Ann Anat*. 2012;194(5):452-456. doi: 10.1016/j.aanat.2012.01.006
12. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C. Capillaroscopy and rheumatic diseases: State of the art. *Z Rheumatol*. 2006;65(4):290-296. doi: 10.1007/s00393-006-0071-2
13. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155-160.
14. Anyfanti P, Angeloudi E, Dara A, Arvanitaki A, Bekiari E, Kitas GD, et al. Nailfold videocapillaroscopy for the evaluation of peripheral microangiopathy in rheumatoid arthritis. *Life (Basel)*. 2022;12(8):1167. doi: 10.3390/life12081167
15. Пенин ИН, Маслянский АЛ, Конради АО, Мазуров ВИ. Возможности капилляроскопии ногтевого ложа в дифференциальной диагностике иммуновоспалительных и ревматологических заболеваний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020;12(3):21-26. [Penin IN, Maslyanskiy AL, Konradi AO, Mazurov VI. Possibilities of nailfold capillaroscopy in the differential diagnosis of immuno-inflammatory and rheumatological diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(3):21-26 (In Russ.)]. doi: 10.17816/mechnikov43996
16. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlma JW, et al.; ESCISIT. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: Report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772
17. Алексеева ЛИ, Шаропова ЕП, Ли́ла АМ. Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2022;16(6):98-105. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Lila AM. Osteoarthritis of hand joints: Prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-98-105
18. Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеярова НГ. Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей. *РМЖ*. 2020;28(7):2-8. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Updated recommendations for the patient management with hand osteoarthritis. *RMJ*. 2020;28(7):2-8 (In Russ.)].
19. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, Ene D, Bojinca M, Papacoccea T. Cellular and molecular activity of a standardized small sea fish extract in an experimental model of primary human cartilage cells. *Roman J Rheumatol*. 2018; 27(1):23-31 doi:10.37897/RJR.2018.1.4

Трофимова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>

Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Шохин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5440-237X>

Трофимов Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>

# Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями

А.В. Сантимов, С.В. Гречаный, Г.А. Новик

ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский  
государственный  
педиатрический  
медицинский  
университет»  
Минздрава России  
194100, Российская  
Федерация,  
Санкт-Петербург,  
ул. Литовская, 2

St. Petersburg State  
Pediatric Medical  
University  
194100, Russian  
Federation,  
Saint-Petersburg,  
Litovskaya str., 2

**Контакты:** Сантимов  
Андрей Вячеславович,  
[a.santimoff@gmail.com](mailto:a.santimoff@gmail.com)  
**Contacts:**  
Andrei Santimov,  
[a.santimoff@gmail.com](mailto:a.santimoff@gmail.com)

**Поступила** 24.10.2023  
**Принята** 12.01.2024

У детей, страдающих ревматическими заболеваниями, распространенность сопутствующих нарушений психического здоровья значительно выше, чем в общей популяции. При этом психиатрическая коморбидность в детской ревматологии по-прежнему остается малоизученной, а подходы к терапии нарушений психического здоровья при ревматических заболеваниях у детей четко не определены. В обзорной статье рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день данные о распространенности нарушений психического здоровья при ювенильном идиопатическом артрите, системной красной волчанке с ювенильным дебютом и ювенильной первичной фибромиалгии. Представлены данные о проведенных клинических исследованиях эффективности и безопасности психотерапии и психофармакотерапии; обсуждаются также возможные перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения депрессии, коморбидной ревматическим заболеваниям у детей.

**Ключевые слова:** нарушения психического здоровья, ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка с ювенильным дебютом, ювенильная первичная фибромиалгия, тревога, депрессия, психотерапия, психофармакотерапия, генно-инженерные биологические препараты

**Для цитирования:** Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):109–117.

## MENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

Andrei V. Santimov, Severin V. Grechanyi, Gennady A. Novik

The prevalence of concomitant mental disorders in children with rheumatic diseases is notably higher than in the overall population. However, psychiatric comorbidity in pediatric rheumatology remains poorly understood, whereas approaches to mental disorders therapy in children with rheumatic diseases are not clearly defined. The review article considers currently available data on the mental disorders prevailing in patients with juvenile idiopathic arthritis, juvenile-onset systemic lupus erythematosus and juvenile primary fibromyalgia. The article provides data on the efficacy and safety studies of psychotherapy and psychopharmacotherapy. It also discusses application prospects of biological disease-modifying antirheumatic drugs for treatment of comorbid depression in children with rheumatic diseases.

**Key words:** mental disorders, juvenile idiopathic arthritis, juvenile-onset systemic lupus erythematosus, juvenile primary fibromyalgia, anxiety, depression, psychotherapy, psychopharmacotherapy, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs

**For citation:** Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109–117 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-109-117

У детей, страдающих различными хроническими заболеваниями, вероятность развития нарушений психического здоровья, преимущественно тревожно-депрессивного спектра, существенно выше, чем в общей популяции, причем риск развития депрессии также возрастает с увеличением числа хронических заболеваний у ребенка (при наличии одного хронического заболевания отношение шансов составляет 1,69, двух – 1,81, трех и более – 2,03) [1]. Одну из групп особого риска развития тревожно-депрессивных расстройств составляют дети, страдающие мышечно-скелетными заболеваниями, причем при их более тяжелом течении риск развития тревожных расстройств в 2,74 раза выше, чем при более легком [2]. В последние годы все больше внимания уделяется сложным взаимосвязям между хроническим воспалительным процессом и формирующимися тревожно-депрессивными реакциями [3, 4]. В частности, выявлена большая, чем в общей популяции, распространенность сопутствующих психических расстройств при ревматических заболеваниях (РЗ) у детей. В то же время психиатри-

ческая коморбидность в детской ревматологии по-прежнему остается малоизученной и затрагивает преимущественно тревогу и депрессию, распространенность которых в различных клинических группах может достигать 65% [5]. Подавляющее большинство имеющихся публикаций по теме нарушений психического здоровья у детей с РЗ касаются ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), системной красной волчанки (СКВ) и ювенильной первичной фибромиалгии (ЮПФ), которые рассмотрены в данном кратком описательном обзоре.

### Ювенильный идиопатический артрит

ЮИА – наиболее распространенное хроническое РЗ детского возраста с заболеваемостью от 2 до 20 и распространенностью от 16 до 150 на 100 000 человек среди населения Европы и Северной Америки [6]. Соответственно, и наибольшее число публикаций, касающихся нарушений психического здоровья в детской ревматологии, сфокусированы именно на изучении пациентов, страдающих ЮИА.

G.A.H. Korte-Bouws и соавт. [7] обнаружили повышенную активность ферментов дофаминовых и серотониновых путей у детей с активным ЮИА. Это может объяснить связь активного воспаления при ЮИА с симптомами депрессии, тревоги, хронической усталости и даже когнитивными нарушениями.

M.M. Reda и соавт. [8] продемонстрировали, что паттерны дефицита церебральной перфузии у пациентов с ЮИА аналогичны таковым у пациентов с диагностированной депрессией и/или тревогой. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии авторы обнаружили у детей, страдающих ЮИА значительное снижение перфузии правой лобной и правой теменной долей, а также значительное увеличение перфузии левой теменной и левой затылочной долей по сравнению со здоровым контролем. Известно, что эти области мозга участвуют в регуляции настроения, концентрации внимания и тревожности.

L. Hanns и соавт. [9] установили, что пациенты с полиартикулярным субтипом ЮИА имеют значительно больше депрессивных симптомов, чем пациенты с олигоартикулярным и энтезит-ассоциированным артритом. A.R. El-Najjar и соавт. [10], наоборот, не обнаружили какой-либо статистически значимой разницы между показателями депрессии у пациентов с энтезит-ассоциированным, полиартикулярным, олигоартикулярным и системным субтипами ЮИА. При этом в данном исследовании была показана сильная корреляция между продолжительностью ЮИА и симптомами депрессии, а E. Tarakci и соавт. [11], напротив, не обнаружили никакой корреляции между продолжительностью заболевания, тревогой и депрессией. Отчасти это может быть связано с различным соотношением субтипов ЮИА в этих двух исследованиях (28% и 52% больных с полиартикулярным вариантом соответственно).

В систематический обзор исследований распространенности тревоги и депрессии при ЮИА, выполненный D.C. Fair и соавт. [12], было включено 60 из 799 потенциальных публикаций, причем основное внимание было уделено 28 статьям, опубликованным за период с 2009 по 2019 г. Большинство исследований показали, что больные ЮИА имеют значительно более выраженные тревожные и/или депрессивные симптомы, чем здоровые дети. Распространенность депрессии при ЮИА колеблется от 7 до 36%, тогда как частота клинически значимых симптомов тревоги — от 7 до 64%. В разных публикациях, включенных в обзор, сообщалось как о наличии корреляции тревоги и депрессии с активностью ЮИА, так и о ее отсутствии. Большинство исследований, включенных в обзор D.C. Fair и соавт. [12], также продемонстрировали значительную корреляцию между болью, тревогой и депрессией у пациентов с ЮИА.

В двух наших работах было последовательно показано, что степень выраженности хронической боли, тревоги и депрессии при ЮИА не связана с его активностью, а наличие хронической боли при ЮИА ассоциировано с более высоким уровнем тревоги и депрессии [13, 14]. В то же время наблюдавшиеся нами в другом исследовании подростки с ЮИА, имевшие хроническую боль, продемонстрировали более благоприятные показатели психического здоровья, чем пациенты с акне, которые традиционно рассматриваются как значимый фактор нарушения психической адаптации подростков, отрицательно влияющий на их самооценку, эмоциональное состояние и качество жизни [15]. Существенными ограничениями данных исследований

являются их одноцентровой характер и небольшой размер изучаемых выборок (147, 216 и 70 больных соответственно). Кроме того, в них не изучалась распространенность нарушений психического здоровья при ЮИА как таковая. В первых двух работах лишь оценивался уровень тревоги и депрессии в зависимости от наличия или отсутствия хронической боли и активности ЮИА, а в третьей сравнивались показатели психического здоровья у больных ЮИА с хронической болью и у пациентов с акне. При этом истинная распространенность нарушений психического здоровья у детей с ЮИА в российской популяции остается неизученной.

Первое крупномасштабное лонгитюдное исследование, основанное на регистрах, охватывающее все психические и поведенческие расстройства у пациентов с ЮИА, а не только тревогу и депрессию, как большинство предыдущих работ, а также изучающее влияние возраста дебюта ЮИА на эти расстройства, было проведено в Финляндии M.S. Kullönen и соавт. [16] и включало 4180 пациентов с ЮИА и 12512 здоровых детей, соответствующих по полу и возрасту. У пациентов с ЮИА частота психических и поведенческих расстройств (22,9%) была выше, чем в контрольной группе (14,3%). Фобические, тревожные, обсессивно-компульсивные, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40–F48) и расстройства настроения (аффективные, F30–F39) были наиболее распространенными психиатрическими диагнозами как у пациентов с ЮИА (10,4% и 8,2% соответственно), так и в контроле (5,4% и 5,1% соответственно). Пациенты женского пола были более склонны к психическим расстройствам и расстройствам поведения, чем больные мужского пола, причем развитие ЮИА в раннем детстве ассоциировалось, по-видимому, с более высоким риском таких нарушений. Однако при анализе полученных данных следует учитывать, что финно-угорская популяция в целом характеризуется повышенным риском развития тяжелых депрессивных расстройств и хорошо известной высокой распространенностью суицидального поведения, что не могло не наложить отпечаток на результаты этого исследования.

По данным E. Berthold и соавт. [17], которые обследовали 640 пациентов с ЮИА и 3200 здоровых лиц, на юге Швеции распространенность тревоги и депрессии при ЮИА (17,3% и 14,5% соответственно) была такой же, как и в общей популяции (17,3% и 14,8% соответственно). Авторы также не обнаружили повышенного риска развития тревожно-депрессивных расстройств в подгруппах с большей продолжительностью или с более тяжелым течением заболевания.

Позднее V. Delcoigne и соавт. [18] провели крупномасштабное лонгитюдное исследование, также основанное на данных, полученных из шведских регистров, в котором оценивалась не только частота, но и накопленное бремя психических расстройств у 4939 пациентов с ЮИА в сравнении с общей популяцией (24 207 здоровых детей, соответствующих по полу и возрасту) и их однополыми здоровыми сиблингами (1815 пациентов с ЮИА, имеющих хотя бы одного однополного сиблинга, и 2050 сиблингов), принимая во внимание личную и семейную историю. Авторы определяли шесть различных психиатрических исходов: тревожно-депрессивные расстройства; суицидальное поведение, включая попытку самоубийства и смерть в результате самоубийства; расстройства пищевого поведения; нарушения сна; расстройства, связанные с употреблением

психоактивных веществ; психотические расстройства. Авторы обнаружили, что риск развития нарушений психического здоровья у пациентов с ЮИА оказался выше, чем в общей популяции. Как при ЮИА, так и в общей популяции наиболее часто встречались тревожно-депрессивные расстройства. Особую озабоченность вызывает выявленный авторами повышенный риск суицидального поведения и психоза (статистически значимый при определении вторичного исхода) среди пациентов с ЮИА, хотя эти состояния встречались гораздо реже, чем расстройства настроения и тревожные расстройства. Интересно, что статистически значимых различий по частоте нарушений психического здоровья между пациентами с ЮИА и их сиблингами выявлено не было, а риск развития нарушений психического здоровья был почти в 2 раза выше у пациентов с семейным анамнезом любого психического расстройства, что согласуется с хорошо известным фактом участия наследственного компонента в патогенезе психических заболеваний, а также с существованием общих семейных факторов риска для ЮИА и нарушений психического здоровья. Наконец, авторы продемонстрировали, что как минимум одно нарушение психического здоровья выявляется у 18,4% повзрослевших пациентов с ЮИА в сравнении с 14,1% в общей популяции.

Показатели, которые оценивают сами пациенты (PRO, patient-reported outcomes) дают возможность более полно оценить влияние ЮИА, коморбидных ему нарушений психического здоровья и проводимой терапии, предоставляя информацию, необходимую для повышения уровня персонализации лечения и улучшения контроля над симптомами. Информационная система оценки PRO (PROMIS, The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) включает набор опросников, которые прошли обширное психометрическое тестирование при ряде заболеваний, включая и ЮИА. С.М. Mann и соавт. [19] определили пороговые значения степени тяжести для категорий информационной системы PROMIS, включая показатели тревожности, подвижности и хронической усталости при ЮИА, а также симптомы тревоги, депрессии и хронической усталости при СКВ, что повысило интерпретируемость показателей нарушений психического здоровья у детей с ЮИА и СКВ.

### **Системная красная волчанка с ювенильным дебютом**

СКВ — хроническое аутоиммунное заболевание, в 15–20% случаев развивающееся в детском возрасте и характеризующееся широким спектром клинических проявлений с поражением различных органов и систем, в том числе центральной нервной системы. Нейропсихические нарушения являются потенциально тяжелыми, а зачастую опасными для жизни осложнениями СКВ, существенно влияющими на качество жизни пациентов, исходы заболевания и прогноз [20, 21]

V. Natoli и соавт. [21] отмечают, что распространенность нейропсихических нарушений при СКВ с ювенильным дебютом варьирует от 13,5 до 51% и предлагают разделять их на две основные подгруппы: хроническую прогрессирующую форму, преимущественно обусловленную интерфероном (ИФН) 1-го типа, которая плохо поддается применяемым в настоящее время методам лечения, и острую агрессивную форму, которая обычно проявляется

на ранних стадиях заболевания и может в первую очередь быть опосредована аутореактивными эффекторными лимфоцитами. Хотя эта гипотеза требует проверки в крупных когортных исследованиях, она может стать основой для будущей стратификации пациентов и персонализации назначаемой терапии.

Депрессия, тревога и хроническая усталость при СКВ могут быть непосредственно ассоциированы с поражением центральной нервной системы, но также и с психологическим стрессом, связанным с преодолением хронического заболевания, или другими психосоциальными и генетическими факторами. Зачастую может быть очень трудно (или даже невозможно) ответить на вопрос о том, вызвана ли хроническая усталость вовлечением центральной нервной системы или неспецифическими «конституциональными» симптомами воспаления или вовсе связана с «плохим настроением». Кроме того, хорошо известно, что СКВ с ювенильным дебютом чаще встречается у девочек-подростков, то есть в группе с исходно более высоким риском развития расстройств тревожно-депрессивного спектра. Предикторами ухудшения связанного со здоровьем качества жизни при СКВ с ювенильным дебютом в ходе последующего наблюдения являются более выраженная усталость и больший уровень депрессии, а также значительно более выраженные боли, тревога и трудности с совладанием [21, 22]. Рутинная оценка симптомов усталости и настроения у всех пациентов с СКВ с ювенильным дебютом может быть полезна для выявления лиц, подверженных большему риску ухудшения связанного со здоровьем качества жизни.

М.И. Каледа и И.П. Никишина [23] отмечают, что, по данным разных авторов, частота развития депрессии при СКВ как в детской, так и во взрослой популяции колеблется в интервале от 8 до 57%; при этом частота развития психозов при ювенильном дебюте СКВ существенно выше, чем у взрослых (7,5–12% и 2% соответственно).

За период с 1992 по 2017 г. в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой наблюдались 218 пациентов с СКВ; за все время наблюдения 45 из них (20,6%) имели различные нейропсихические нарушения, связанные с СКВ, тревожные расстройства были выявлены в 11,1%, психозы — в 8,9% случаев [24].

Е.М. Кучинской и соавт. [25, 26] опубликованы отдельные клинические наблюдения дебюта СКВ в детском возрасте с нейропсихических проявлений, в том числе в виде тяжелого депрессивного расстройства, аноректического синдрома, суицидального поведения и госпитализаций в психиатрический стационар в дебюте заболевания, что существенно затрудняет своевременную диагностику и, соответственно, адекватную терапию СКВ.

При этом распространенность нарушений психического здоровья при СКВ с ювенильным дебютом так же, как и при ЮИА, в российской популяции остается неизученной.

В британской популяции, по данным Т. Gianì и соавт. [27], у 25% из 428 пациентов с ювенильной СКВ выявлялись нейропсихические нарушения, среди которых расстройства настроения составили 48,6% (в 17,3% случаев были расценены как «большая депрессия»), когнитивные нарушения — 42%, тревожные расстройства — 23,3%, психозы — 9,3%. У пациентов с нейропсихическими нарушениями отмечался более высокий уровень С-реактивного белка, чаще наблюдалась тромбоцитопения

и выявлялись более высокие значения различных индексов активности заболевания, чем при отсутствии нейропсихических проявлений.

В американской популяции, по данным исследования А.М. Knight и соавт. [28], включавшего 970 пациентов с СКВ в возрасте от 10 до 18 лет, депрессия была диагностирована у 19%, тревожные расстройства — у 7%, другие психические изменения (включая шизофрению, биполярное расстройство, диссоциативные расстройства, дефицит внимания, нарушения, связанные с употреблением психоактивных веществ, расстройства пищевого поведения и другие) — у 18% пациентов. Кроме того, согласно полученным в этом исследовании данным, нарушения психического здоровья при СКВ с ювенильным дебютом у представителей белой расы были зафиксированы значительно чаще, чем у афроамериканцев, хотя, как известно, заболевание само по себе, напротив, тяжелее протекает у афроамериканцев. Данный факт требует дальнейших исследований и может быть связан как с этническими особенностями, так и с различной выявляемостью нарушений психического здоровья в различных слоях населения (за счет разницы в доступности специализированной помощи), а также с возможным отсутствием прямой корреляции между тяжестью РЗ и выраженностью нарушений психического здоровья.

### Ювенильная первичная фибромиалгия

ЮПФ — это синдром хронической мышечно-скелетной боли, поражающий детей и подростков, чаще девочек, мультифакториальной этиологии, с ведущей ролью нарушений центральных механизмов формирования боли. Основным клиническим симптомом ЮПФ является диффузная мышечно-скелетная боль, обычно с очень высокой субъективной оценкой ее тяжести. К другим симптомам относятся нарушения сна и настроения, головные боли, скованность и субъективное ощущение отека суставов. При физикальном обследовании выявляется множество болезненных точек. Диагноз ЮПФ устанавливают клинически, с помощью соответствующих критериев [29].

Существует значительная связь между ЮПФ и различными нарушениями психического здоровья, такими как тревога и депрессия. Было показано, что распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра при ЮПФ составляет более 50%, кроме того, дети с ЮПФ имеют значительно больше тревожных и депрессивных симптомов, чем дети с хроническими артритами или здоровые. Многие пациенты, страдающие ЮПФ, отмечают, что тревога и стресс играют существенную роль в модуляции их боли [30, 31].

У детей и подростков с ЮПФ выраженная мышечно-скелетная боль оказывает негативное влияние на самочувствие и ассоциируется с различными функциональными нарушениями, что часто приводит к уклонению от обычной повседневной активности, пропуску школьных занятий и другим нарушениям социального функционирования [32].

Степень выраженности боли, показатели функционирования и общего самочувствия у детей и подростков с ЮПФ значительно хуже, чем при других РЗ [33]. Причем функциональные нарушения при ЮПФ у мальчиков выражены в значительно большей степени, чем у девочек [34]. Нарушения сна — одно из самых распространенных и характерных проявлений ЮПФ. К ним относятся не только

плохой сон, но также чувство общей усталости и неудовлетворенности после пробуждения утром [35].

Синдром ЮПФ является частью спектра функциональных болевых синдромов или синдромов центральной сенситизации. Симптомы ЮПФ часто сочетаются у одного ребенка с симптомами других функциональных болевых синдромов, таких как головные боли напряжения, синдром раздраженного кишечника, предменструальный синдром, синдром хронической усталости, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, миофасциальные болевые синдромы, нарушения настроения и тревожные расстройства [36].

### Психотерапия

Психотерапевтические методы, в первую очередь когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), являются наиболее доказательным средством для лечения нарушений психического здоровья при РЗ у детей и подростков и рекомендуются как неотъемлемая часть междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов [37].

КПТ предполагает краткосрочную, целенаправленную психотерапию и акцентирует внимание на изменениях в образе мышления и поведении пациента. Анализ результатов 13 различных программ лечения ЮПФ с использованием КПТ как отдельно, так и в сочетании с другими методами лечения показал, что КПТ обеспечивает значимое улучшение болевого поведения, личной эффективности, использования адаптивных копинг-стратегий и общего физического функционирования. Причем стойкое уменьшение боли было наиболее очевидным при использовании индивидуальной КПТ [38].

При проведении плацебо-контролируемого исследования применения КПТ у подростков, страдающих ЮПФ, в группе сравнения использовалась образовательная программа, включавшая обсуждение ЮПФ, общих вопросов образа жизни, таких как физическая активность, питание, сон, обсуждение влияния ЮПФ на образ жизни, обсуждение возможных лекарственных препаратов для лечения ЮПФ. Пациенты проводили одинаковое количество часов в обществе одного и того же психотерапевта, без предоставления каких-либо конкретных указаний или инструкций по изменению поведения. В основной же группе, в которую было включено так же, как и в группу сравнения, 57 подростков, проводилась КПТ, подразумевающая тренировку мышечной релаксации, техники отвлечения, обучение регулированию активности, техникам решения проблем, использовались успокаивающие утверждения, предлагались стратегии профилактики рецидивов. Отдельно проводилась работа с родителями пациентов, которым предлагалось способствовать самостоятельному управлению детьми своей болью, поддерживать обычный образ жизни, воздерживаясь от частых проверок состояния детей и регулярного предложения помощи, без активного запроса на нее. При этом родителям рекомендовали всячески поощрять своих детей в ситуациях, когда они были замечены в использовании адаптивных техник. В результате исследования пациенты как основной группы, так и группы сравнения показали существенное снижение симптомов депрессии, значительно более выраженное в основной группе. Что касается выраженности боли, снижение ее интенсивности было, хоть и небольшим, но статистически значимым в обеих группах. При этом пациенты

обеих групп продемонстрировали существенное уменьшение функциональной дезадаптации, в основной группе значительно более выраженное, чем в группе сравнения [39].

Высокая эффективность психотерапии была показана и во многих других исследованиях педиатрических пациентов с хронической болью. Авторы кохрейновского обзора, в котором анализировалось применение психологических методов лечения хронической и рецидивирующей детской боли, пришли к выводу, что психотерапия может быть эффективным средством для снижения частоты и интенсивности боли, а также уменьшения функциональной дезадаптации у детей и подростков с хронической болью. Однако в данной группе пациентов она не оказывала положительного влияния на симптомы тревоги и депрессии [40].

В нашем исследовании была показана высокая эффективность психотерапевтического подхода к лечению хронической боли при ЮИА [41]. Основным ограничением этой работы являлось то, что уровень депрессии, общей тревоги и отдельных ее составляющих определялся только на этапе включения в исследование; соответственно, эффективность психотерапии оценивалась только по динамике интенсивности хронической боли, тогда как изменение признаков тревоги и депрессии не учитывалось. Одним из предикторов психотерапевтической резистентности хронической боли при ЮИА оказался исходно более высокий уровень общей тревоги у детей.

Кроме того, у детей с ЮИА и СКВ психологическая резилентность (способность противостоять стрессовым ситуациям и жизненным трудностям или быстро восстанавливаться после них) ниже, чем в общей популяции, а мероприятия, направленные на повышение резилентности, способствуют улучшению связанного со здоровьем качества их жизни, что необходимо учитывать при проведении психотерапевтического лечения таких пациентов [42].

Е. Ross и соавт. [43] опубликовали систематический обзор, посвященный применению немедикаментозных методов в терапии СКВ с ювенильным дебютом, в том числе различных форм психотерапии (включая КПТ). В двух из трех исследований она обеспечивала улучшение приверженности лечению, уменьшение симптомов депрессии и хронической усталости.

### Психотерапия

По данным Е.Р. Calandre и соавт. [44], для лечения фибромиалгии у взрослых одобрено несколько лекарственных препаратов (дулоксетин, милнаципран, прегабалин), при этом для лечения ЮПФ в настоящее время не одобрено ни одного.

У взрослых для этой цели применяются три основных класса антидепрессантов: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; трициклические антидепрессанты. Два ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетин и милнаципран – были одобрены для лечения фибромиалгии у взрослых [45]. Данные об их использовании в педиатрической практике весьма ограничены.

Подростки с ЮПФ, получавшие дулоксетин, статистически значимо чаще отмечали снижение интенсивности боли, чем пациенты, принимавшие плацебо [46]. При этом серьезные нежелательные явления не наблюда-

лись. Препарат милнаципран также обеспечивал как уменьшение боли, так и повышение качества жизни у подростков, страдающих ЮПФ, при достаточно хорошей переносимости терапии [47]. Уменьшение боли и улучшение общего самочувствия отмечалось также при назначении больным ЮПФ селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина, однако удовлетворительно переносились только низкие его дозы, что говорит о повышенной чувствительности детей и подростков к побочному действию данного препарата [48].

Трициклический антидепрессант amitриптилин также широко назначается при ЮПФ, но основанием для его использования являются исключительно результаты применения этого препарата при фибромиалгии у взрослых. В систематическом обзоре этих исследований был подтвержден благоприятный терапевтический ответ после 6–8 недель лечения amitриптилином в дозе 25 мг в сутки, однако никакого эффекта при лечении более высокими дозами или в течение более длительного времени продемонстрировано не было, и в настоящее время трициклические антидепрессанты для лечения фибромиалгии не рекомендуются [49].

Противосудорожный препарат прегабалин, одобренный для лечения фибромиалгии, широко применяется у взрослых пациентов [50]. Близкий к нему препарат габапентин также показал высокую эффективность и хорошую переносимость в клинических исследованиях и также часто используется при лечении фибромиалгии у взрослых [51]. Однако пока существует очень мало доказательств эффективности и безопасности габапентина и прегабалина у детей и подростков [52]. Эффективность и безопасность прегабалина у подростков с ЮПФ изучалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [53]. Убедительные доказательства эффективности данного препарата в этой работе не получены. Кроме того, подростки продемонстрировали несколько худший профиль безопасности по сравнению с взрослыми пациентами.

Исследований эффективности и безопасности психотерапии нарушений психического здоровья при ЮИА и СКВ с ювенильным дебютом в доступной литературе нам не встретилось. Экстраполировать данные, полученные у взрослых пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), СКВ и коморбидными нарушениями психического здоровья, на детей не представляется возможным до проведения соответствующих исследований в педиатрических популяциях с учетом вышеизложенных существенных различий как по эффективности, так и по безопасности антидепрессантов и противосудорожных препаратов, продемонстрированных при исследованиях психотерапии фибромиалгии у детей и взрослых.

### Генно-инженерные биологические препараты

К настоящему времени накоплено огромное количество информации о существенной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе не только большинства иммуновоспалительных ревматических заболеваний, но и депрессивных расстройств. Было неоднократно продемонстрировано, что у пациентов с депрессивными расстройствами определяется повышенный уровень различных провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6 [54, 55].

W.C. Drevets и соавт. [56] обобщили результаты исследований эффективности лекарственных препаратов, оказывающих противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, в том числе и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в отношении депрессии, коморбидной различным иммуновоспалительным заболеваниям, и показали, что ГИБП, в первую очередь ингибиторы ИЛ-6, могут эффективно уменьшать симптомы депрессии.

Как показали предварительные результаты исследования Т.А. Лисицкой и соавт. [57], российский ингибитор ИЛ-6 олокизумаб обладает антидепрессивным эффектом у взрослых пациентов с РА и способствует уменьшению частоты нарушений сна. Однако полный регресс всех симптомов депрессии при назначении олокизумаба без психофармакотерапии отмечался только у четверти пациентов, преимущественно при малой депрессии. На основании полученных результатов авторы приходят к выводу, что оптимальным средством для уменьшения депрессии, тревоги, частоты и выраженности когнитивных нарушений при РА является сочетание ГИБП и психофармакотерапии. Подобных исследований у педиатрических пациентов не проводилось.

Провоспалительные цитокины могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени при фибромиалгии [58]. Ряд исследований продемонстрировали повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , при фибромиалгии, однако в других работах получены противоположные результаты [59, 60]. А.Р. Репамбисо и соавт. [61] обнаружили в плазме крови у пациентов с фибромиалгией более высокий уровень ИЛ-17, чем в здоровом контроле. Кроме того, у пациентов с фибромиалгией уровень ИЛ-17 коррелировал с концентрацией других провоспалительных цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10, при этом уровень ИЛ-6 в основной и контрольной группах не различался. F. Mastrangelo и соавт. предположили, что противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-37, могут оказывать терапевтическое действие при фибромиалгии, ингибируя ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  [62]. Однако в литературе до сих пор не сообщалось о применении моноклональных антител или других ГИБП при фибромиалгии ни у взрослых, ни у детей. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли ГИБП в лечении фибромиалгии.

Принимая во внимание важное значение ИФН 1-го типа в генезе хронических прогрессирующих форм нейролюпуса, перспективным представляется применение в терапии СКВ с ювенильным дебютом ингибитора ИФН 1-го типа анифролумаба [21, 63], а с учетом заметной роли аутореактивных эффекторных лимфоцитов в генезе острой агрессивной формы нейролюпуса в реальной

клинической практике активно используются анти-В-клеточные ГИБП ритуксимаб [64–66] и белимумаб [67, 68]. С другой стороны, нельзя не упомянуть о том, что при использовании белимумаба у взрослых статистически значимо чаще, чем у детей, фиксировались депрессия, суицидальные мысли и поведенческие нарушения [69]. Однако в систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных контролируемых исследований было показано, что белимумаб все же не увеличивает риск каких-либо нежелательных явлений, в том числе депрессии, суицида или самоповреждений [70].

## Заключение

Истинная частота нарушений психического здоровья при РЗ с ювенильным дебютом, несмотря на их высокую распространенность и существенное негативное влияние на качество жизни детей и прогноз заболевания, остается малоизученной. Необходимы дополнительные эпидемиологические исследования распространенности нарушений психического здоровья у детей, страдающих ЮИА, СКВ и другими иммуновоспалительными РЗ, а также ЮПФ, психотерапевтические и психофармакотерапевтические подходы к лечению которой изучены несколько лучше, чем при ЮИА и СКВ с ювенильным началом, но значительно хуже, чем у взрослых пациентов.

Учитывая ведущую роль провоспалительных цитокинов в патогенезе не только большинства иммуновоспалительных ревматических заболеваний, но и депрессивных расстройств, а также предварительные результаты исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, представляется высокоперспективным применение ГИБП, в том числе с учетом их способности уменьшать проявления депрессии, тревоги, частоту и выраженность когнитивных нарушений у детей с РЗ и коморбидными нарушениями психического здоровья. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с длительными периодами наблюдения для определения долгосрочной эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов, а также психотерапии в лечении нарушений психического здоровья у детей, страдающих РЗ.

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kostev K, Teichgräber F, Konrad M, Jacob L. Association between chronic somatic conditions and depression in children and adolescents: A retrospective study of 13,326 patients. *J Affect Disord*. 2019;245:697–701. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.014
2. Williams NA, Burnfield JM. Psychological difficulties and parental well-being in children with musculoskeletal problems in the 2011/2012 National Survey of Children's Health. *Rehabil Psychol*. 2019;64(1):87–97. doi: 10.1037/rep0000251
3. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. doi: 10.1038/nri.2015.5
4. Suneson K, Lindahl J, Chamli Härsmar S, Söderberg G, Lindqvist D. Inflammatory depression—mechanisms and non-pharmacological interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1640. doi: 10.3390/ijms22041640
5. Davis AM, Rubinstein TB, Rodriguez M, Knight AM. Mental health care for youth with rheumatologic diseases — bridging the gap. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):85. doi: 10.1186/s12969-017-0214-9
6. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
7. Korte-Bouws GAH, Albers E, Voskamp M, Hendriksen H, de Leeuw LR, Güntürkün O, et al. Juvenile arthritis patients

- suffering from chronic inflammation have increased activity of both IDO and GTP-CH1 pathways but decreased BH4 efficacy: Implications for well-being, including fatigue, cognitive impairment, anxiety, and depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):9. doi: 10.3390/ph12010009
8. Reda MM, Hosny E, AbuSenna H. Psychiatric morbidity in patients with rheumatoid juvenile arthritis: A SPECT study. *Middle East Curr Psychiat*. 2011;18(3):132-137. doi: 10.1097/01.XME.0000398422.59986.78
  9. Hanns L, Cordingley L, Galloway J, Norton S, Carvalho LA, Christie D, et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1381-1389. doi: 10.1093/rheumatology/key088
  10. El-Najjar AR, Negm MG, El-Sayed WM. The relationship between depression, disease activity and physical function in juvenile idiopathic arthritis patients in Zagazig University Hospitals – Egypt. *Egypt Rheumatologist*. 2014;36(3):145-150. doi: 10.1016/j.ejr.2014.01.001
  11. Tarakci E, Yeldan I, Kaya Mutlu E, Baydogan SN, Kasapcorur O. The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1415-1420. doi: 10.1007/s10067-011-1832-0
  12. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: Current insights and impact on quality of life, a systematic review. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:237-252. doi: 10.2147/OARRR.S174408
  13. Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Психометрическая оценка хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите. *Педиатрия*. 2019;10(3):25-30. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. Psychometric assessment of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(3):25-30 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED10325-30
  14. Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Уровень тревоги и депрессии у детей и подростков с хроническим болевым синдромом (на примере ювенильного идиопатического артрита). *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;4-2:78-86. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. The level of anxiety and depression in children and adolescents with chronic pain syndrome (on the example of juvenile idiopathic arthritis). *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2019;4-2:78-86 (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-78-86
  15. Зубарева ЕС, Генералова ДД, Сантимов АВ, Новик ГА, Тамразова ОБ, Гречаный СВ. Выявление нарушений психического здоровья при ювенильном идиопатическом артрите с хроническим болевым синдромом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(4):147-158. [Zubareva ES, Generalova DD, Santimov AV, Novik GA, Tamrazova OB, Grechanyi SV. Mental health disorders identification in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis with chronic pain syndrome. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(4):147-158 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-4-147-158
  16. Kyllönen MS, Ebeling H, Kautiainen H, Puolakka K, Vähäsalo P. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis – a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):105. doi: 10.1186/s12969-021-00599-x
  17. Berthold E, Dahlberg A, Jöud A, Tydén H, Månsson B, Kahn F, et al. The risk of depression and anxiety is not increased in individuals with juvenile idiopathic arthritis – results from the South-Swedish Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):114. doi: 10.1186/s12969-022-00765-9
  18. Delcoigne B, Horne A, Reutfors J, Asklind J. Risk of psychiatric disorders in juvenile idiopathic arthritis: Population- and sibling-controlled cohort and cross-sectional analyses. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(5):277-284. doi: 10.1002/acr2.11549
  19. Mann CM, Schanberg LE, Wang M, von Scheven E, Lucas N, Hernandez A, et al. Identifying clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res*. 2020;29(9):2573-2584. doi: 10.1007/s11136-020-02513-6
  20. Kisaarslan AP, Çiçek SÖ, Batu ED, Şahin S, Gürgöze MK, Çetinkaya SB, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2023;90(4):105559. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105559
  21. 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
  22. Donnelly C, Cunningham N, Jones JT, Ji L, Brunner HI, Kashikar-Zuck S. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018;27(1):124-133. doi: 10.1177/0961203317716317
  23. Каледа МИ, Никишина ИП. Нейropsychические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):437-442. [Kaleda MI, Nikishina IP. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):437-442 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-437-442
  24. Каледа МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейropsychические 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
  25. Кучинская ЕМ, Яковлева ЮА, Ракова МА, Любимова НА, Суспицын ЕН, Костик ММ. Системная красная волчанка с нейropsychическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):98-105. [Kuchinskaya EM, Yakovleva YuA, Rakova MA, Lyubimova NA, Suspitsin EN, Kostik MM. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: Case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-98-105
  26. Кучинская ЕМ, Часнык ВГ, Костик ММ. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании. *Педиатрия*. 2017;8(5):35-43. [Kuchinskaya EM, Chasnyk VG, Kostik MM. Measures in assessment of pediatric systemic lupus erythematosus: An experience of retrospective observational study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):35-43 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8535-43
  27. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al.; UK JLE Cohort Study. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*. 2021;30(12):1955-1965. doi: 10.1177/09612033211045050
  28. Knight AM, Xie M, Mandell DS. Disparities in psychiatric diagnosis and treatment for youth with systemic lupus erythematosus: Analysis of a national US Medicaid sample. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1427-1433. doi: 10.3899/jrheum.150967
  29. Coles ML, Weissmann R, Uziel Y. Juvenile primary fibromyalgia syndrome: Epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):22. doi: 10.1186/s12969-021-00493-6
  30. Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Graham TB, Lynch AM, Passo M, Johnston M, et al. Anxiety, mood, and behavioral disorders among

- pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2008;24(7):620-626. doi: 10.1097/AJP.0b013e31816d7d23
31. Conte PM, Walco GA, Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2923-2930. doi: 10.1002/art.11244
  32. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Peugh J, Black WR, Nelson S, Lynch-Jordan AM, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia into adulthood and impact of depressive symptoms on functioning over time. *Pain*. 2019;160(2):433-441. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001415
  33. Connelly M, Weiss JE. Pain, functional disability, and their association in juvenile fibromyalgia compared to other pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):72. doi: 10.1186/s12969-019-0375-9
  34. Weiss JE, Schikler KN, Boneparth AD, Connelly M. Demographic, clinical, and treatment characteristics of the juvenile primary fibromyalgia syndrome cohort enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):1-8. doi: 10.1186/s12969-019-0356-z
  35. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: Clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 1):377-382. doi: 10.1542/peds.101.3.377
  36. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):221-227. doi: 10.1001/archinte.160.2.221
  37. Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia: Treating pain in the juvenile patient. *Pediatr Drugs*. 2017;19(4):325-338. doi: 10.1007/s40272-017-0233-5
  38. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(8):416-424. doi: 10.1038/ncprheum0245
  39. Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, Bean J, Powers SW, Graham TB, et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: A multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):297-305. doi: 10.1002/art.30644
  40. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD003968. doi: 10.1002/14651858.CD003968.pub5
  41. Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Психотерапевтический подход к лечению хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите и предикторы его эффективности. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2022;13(2):138-150. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. Psychotherapeutic approach to the treatment of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis and predictors of its effectiveness. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2022;13(2):138-150 (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2022.13.2.010
  42. Trachtman R, Samuels J, Wojtal E, Feldman BM. Resilience and its associations in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):67. doi: 10.1186/s12969-023-00854-3
  43. Ross E, Abulaban K, Kessler E, Cunningham N. Non-pharmacologic therapies in treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*. 2022;31(7):864-879. doi: 10.1177/09612033221094704
  44. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1347-1368. doi: 10.1517/14656566.2015.1047343
  45. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD010292. doi: 10.1002/14651858.CD010292.pub2
  46. Upadhyaya HP, Arnold LM, Alaka K, Qiao M, Williams D, Mehta R. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):27. doi: 10.1186/s12969-019-0325-6
  47. Arnold LM, Bateman L, Palmer RH, Lin Y. Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: Lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:27. doi: 10.1186/s12969-015-0025-9
  48. Mariutto EN, Stanford SB, Kashikar-Zuck S, Welge JA, Arnold LM. An exploratory, open trial of fluoxetine treatment of juvenile fibromyalgia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):293-295. doi: 10.1097/JCP.0b013e31824858dc
  49. Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: A systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1741-1746. doi: 10.1093/rheumatology/ken317
  50. Migliorini F, Maffulli N, Knobe M, Tenze G, Aljalloud A, Colarossi G. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: A Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):12148. doi: 10.1038/s41598-022-16146-x
  51. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1336-1344. doi: 10.1002/art.22457
  52. Egunzola O, Wylie CE, Chitty KM, Buckley NA. Systematic review of the efficacy and safety of gabapentin and pregabalin for pain in children and adolescents. *Anesth Analg*. 2019;128(4):811-819. doi: 10.1213/ANE.0000000000003936
  53. Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, Khan T, Pauer L, Bhadra-Brown P, et al.; Pregabalin Adolescent Fibromyalgia Study Group. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):46. doi: 10.1186/s12969-016-0106-4
  54. Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2194. doi: 10.3390/ijms21062194
  55. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
  56. Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, Manji HK. Immune targets for therapeutic development in depression: Towards precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):224-244. doi: 10.1038/s41573-021-00368-1
  57. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of oloki-zumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
  58. Coskun Benlidayi I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2019;39(5):781-791. doi: 10.1007/s00296-019-04251-6
  59. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol*. 2016;290:22-25. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.011
  60. Ranzolin A, Duarte AL, Bredemeier M, da Costa Neto CA, Ascoli BM, Wollenhaupt-Aguar B, et al. Evaluation of cytokines,

- oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia – A controlled cross-sectional study. *Cytokine*. 2016;84:25-28. doi: 10.1016/j.cyto.2016.05.011
61. Pernambuco AP, Schettino LP, Alvim CC, Murad CM, Viana RS, Carvalho LS, et al. Increased levels of IL-17A in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79):S60-S63.
  62. Mastrangelo F, Frydas I, Ronconi G, Kritas SK, Tettamanti L, Caraffa AI, et al. Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: Role of IL-37. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(2):195-198.
  63. Loncharich MF, Robertson I. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus. *Drugs Today (Barc)*. 2023;59(2):53-61. doi: 10.1358/dot.2023.59.2.3521876
  64. Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Слепцова ТВ, Чомахидзе АМ, и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(5):497-504. [Alexeeva EI, Denisova RV, Valieva SI, Bzarova TM, Sleptsova TV, Chomakhidze AM, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: Results of a retrospective study of the case series. *Current Pediatrics*. 2016;15(5):497-504 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624
  65. Калашникова ЭМ, Раупов РК, Любимова НА, Кучинская ЕМ, Масалова ВВ, Исупова ЕА, и др. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двуцентрового когортного исследования. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(1):74-84. [Kalashnikova EM, Raupov RK, Lyubimova NA, Kuchinskaya EM, Masalova VV, Isupova EA, et al. The experience of rituximab therapy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: The preliminary results of two-center cohort study. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(1):74-84 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-74-84
  66. Santimov A, Grom AA. Other biological therapies for pediatric rheumatic diseases. *Handbook Syst Autoimmun Dis*. 2016;11:503-525. doi: 10.1016/B978-0-444-63596-9.00024-4
  67. Plüß M, Tampe B, Niebusch N, Zeisberg M, Müller GA, Korsten P. Clinical efficacy of routinely administered belimumab on proteinuria and neuropsychiatric lupus. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:222. doi: 10.3389/fmed.2020.00222
  68. Cheng H, Zhang XY, Yang HD, Yu Z, Yan CL, Gao C, et al. Efficacy and safety of belimumab/low-dose cyclophosphamide therapy in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:911730. doi: 10.3389/fimmu.2022.911730
  69. Bangert E, Wakani L, Merchant M, Strand V, Touma Z. Impact of belimumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: Review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:1-7. doi: 10.2147/PROM.S134326
  70. Xu Y, Xu JW, Wang YJ, Tung TH, Chien CW. Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2022;109:108811. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108811

**Сантимов А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623>

**Гречаный С.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>

**Новик Г.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

# Остеоартрит «нетипичной» локализации: эпидемиология, клинические проявления, принципы терапии

А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, В.А. Нестеренко<sup>1</sup>, В.Е. Бялик<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,2</sup>

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

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

**Контакты:** Нестеренко Вадим Андреевич, [swimguy91@mail.ru](mailto:swimguy91@mail.ru)  
**Contacts:** Vadim Nesterenko, [swimguy91@mail.ru](mailto:swimguy91@mail.ru)

**Поступила** 05.07.2023  
**Принята** 12.01.2024

Проблема остеоартрита (ОА), самого частого хронического ревматического заболевания, обычно рассматривается в отношении трех групп суставов — коленных, тазобедренных и кистей. Однако ОА может поражать любые суставы человеческого организма, вызывая характерные для данной нозологической формы патологические изменения: связанную с механическим стрессом деструкцию ткани сустава, хроническое воспаление и дегенеративные процессы (неоангиогенез, фиброз, гетеротопическая оссификация). В настоящем обзоре рассмотрены пять «нетипичных» локализаций ОА — плечевой, акромиально-ключичный, локтевой, голеностопный суставы и суставы стопы. Их поражение наблюдается достаточно часто: плечевого — примерно у 15%, голеностопного — у 3–5%, суставов стопы — у 17% современной популяции. Основными факторами риска ОА данной локализации являются травмы, повторяющаяся значительная нагрузка, нестабильность и деформации суставов. Клиника типична для ОА и проявляется «механическими» и «стартовыми» болями, скованностью, нарастающим нарушением функции, хрустом и деформацией. В ряде случаев отмечается стойкий синовит, сопровождающийся болями в покое и ночью. Общепризнанные критерии ОА «нетипичной» локализации пока не разработаны, поэтому его диагностика проводится на основании наличия характерных жалоб, типичных рентгенологических изменений (сужение суставной щели, субхондральный склероз, остеофиты) и исключения иной патологии, способной вызвать поражение сустава. Лечение должно носить комплексный характер и включать комбинированное применение немедикаментозных методов (ортезирование, лечебная физкультура, физиотерапия) и фармакологических средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты, медленнодействующие симптоматические средства и локальная инъекционная терапия (внутрисуставное введение глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты, обогащенной тромбоцитами плазмы). При неэффективности консервативной терапии используется широкий спектр хирургических вмешательств — от артроскопической хондропластики до тотального эндопротезирования.

**Ключевые слова:** остеоартрит, плечевой сустав, акромиально-ключичный сустав, локтевой сустав, голеностопный сустав, суставы стопы, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Нестеренко ВА, Бялик ВЕ, Смирнов АВ, Лиля АМ. Остеоартрит «нетипичной» локализации: эпидемиология, клинические проявления, принципы терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):118–127.

## OSTEOARTHRITIS OF “ATYPICAL” LOCALIZATION: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, PRINCIPLES OF THERAPY

Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Vadim A. Nesterenko<sup>1</sup>, Valerii E. Bialik<sup>1</sup>, Alexander V. Smirnov<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>

The problem of osteoarthritis (OA), the most common chronic rheumatic disease, is usually considered in relation to three groups of joints — knee, hip and hands. However, OA can affect any joints of the human body, causing pathological changes characteristic of this nosological form: destruction of joint tissue associated with mechanical stress, chronic inflammation and degenerative processes (neoangiogenesis, fibrosis, heterotopic ossification). This review examines 5 “atypical” OA localizations — shoulder, acromioclavicular, elbow, ankle and foot. The defeat of these joints is observed quite often: shoulder — about 15%, ankle — 3–5%, foot joints — 17% of the inhabitants of the modern population. The main risk factors for this disease are injuries, repeated significant stress, instability and deformities of the joints. The clinic is typical for OA and is manifested by “mechanical” and “starting” pains, stiffness, increasing dysfunction, crunching and deformation. In some cases, persistent synovitis is noted, accompanied by pain at rest and at night. Generally recognized criteria for OA of “atypical” localization have not yet been developed, therefore, its diagnosis is based on the presence of characteristic complaints, typical radiological changes (narrowing of the articular gap, subchondral sclerosis, osteophytes) and the exclusion of other pathology that can cause joint damage. Treatment of this pathology should be complex and include the combined use of non-drug methods (orthosis, physical therapy, physiotherapy) and pharmacological agents, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, slow-acting symptomatic agents and local injection therapy (intra-articular administration of glucocorticoids, hyaluronic acid, platelet-enriched plasma). When conservative therapy is ineffective, a wide range of surgical interventions is used, from arthroscopic chondroplasty to total endoprosthetics.

**Key words:** osteoarthritis, shoulder joint, acromioclavicular joint, elbow joint, ankle joint, foot joints, diagnosis, treatment

**For citation:** Karateev AE, Nesterenko VA, Bialik VE, Smirnov AV, Lila AM. Osteoarthritis of “atypical” localization: Epidemiology, clinical manifestations, principles of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):118–127 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-118-127

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, вызывающее развитие хронической боли, прогрессирующее снижение функции, физической и социальной активности у сотен миллионов жителей Земли [1, 2]. Патогенез ОА связан с нарушением адаптации сустава к механическому стрессу, что приводит к комплексу деструктивных, воспалительных и дегенеративных изменений, захватывающих синовиальную оболочку, суставной хрящ, субхондральную кость и связочный аппарат [3, 4]. Эти патологические процессы носят универсальный характер и являются неизбежным следствием неполноценной репарации после травм, а также старения организма, которое определяет снижение интенсивности клеточного метаболизма и пролиферативного потенциала предшественников специализированных клеток, хронизацию суставного воспаления за счет нарушений регуляции иммунной системы (inflammaging) [5, 6].

В основном *первичный* ОА рассматривается для трех групп суставов – коленных, тазобедренных и суставов кистей; именно для этой локализации заболевания разработаны диагностические и лечебные подходы, а также сформулированы национальные и международные рекомендации [1, 3, 4].

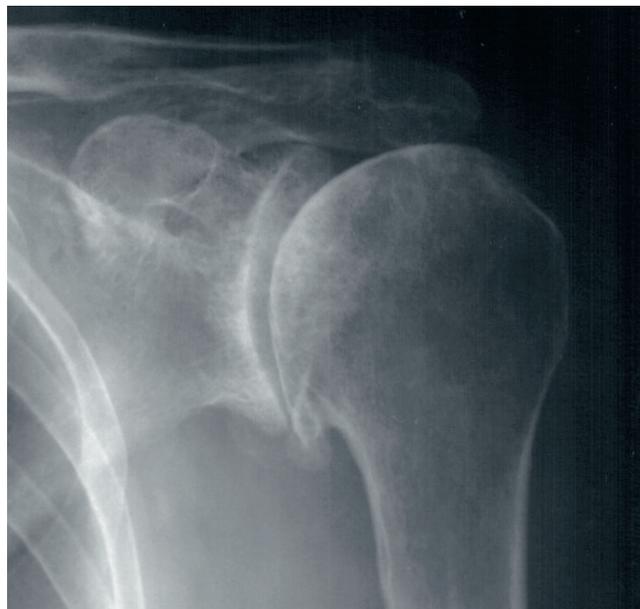
Однако воспалительные и дегенеративные процессы, лежащие в основе патогенеза ОА, могут развиваться во всех суставах человеческого организма, особенно когда пусковым моментом для их возникновения является травма или интенсивная повторяющаяся нагрузка. К сожалению, ОА «нетипичных» суставов относительно редко обсуждается в отечественной медицинской литературе, несмотря на то, что данная патология широко распространена и представляет серьезную клиническую проблему [7–9].

В настоящем обзоре будут рассмотрены особенности клиники, диагностики и лечения ОА нескольких «нетипичных» локализаций – плечевого (ПС), акромиально-ключичного (АКС), локтевого (ЛС), голеностопного (ГСС) суставов и суставов стопы.

### Остеоартрит плечевого (гленоумерального) сустава

ПС имеет ряд анатомических особенностей, делающих его уязвимым для повреждения. В первую очередь, это недостаточная конгруэнтность суставных поверхностей, связанная с относительно небольшими размерами суставной впадины лопатки, в сравнении с объемом головки плечевой кости. Соответственно, удерживает головку не плотная костная структура, а фиксированная по краю впадины лопатки эластичная хрящевая суставная губа (labium glenoidale). Еще одна особенность ПС – относительная слабость связочного аппарата: этот большой шаровидный сустав не имеет собственных крепких связок, поэтому его стабилизация происходит за счет окружающих мышц. Такая биологическая конструкция обеспечивает максимальную подвижность, но существенно снижает устойчивость – именно поэтому вывихи в ПС происходят в сравнении с другими суставами относительно часто [10].

Вероятно, относительная нестабильность ПС создает предпосылки для его травм – от микротравматизации при длительной спортивной или профессиональной нагрузке до серьезных повреждений при повторных вывихах. Последствием травматизации сустава становится раннее развитие ОА у лиц, занятых некоторыми видами спорта



**Рис. 1.** Рентгенография левого плечевого сустава в прямой проекции: неравномерно сужена суставная щель; крупные остеофиты на нижних краях суставных поверхностей костей; субхондральный остеосклероз; единичные кистовидные просветления костной ткани. Заключение: остеоартрит левого плечевого сустава 3-й стадии по Kellgren

(например, тяжелой атлетикой) или физическим трудом. Однако ОА ПС нередко развивается и у пациентов старших возрастных групп, не имевших явных повреждений этого сустава [7, 10].

Синонимами ОА ПС являются ОА гленоумерального сустава и омартроз. ОА ПС, как и ОА других суставов «нетипичной» локализации, не имеет собственной номенклатуры в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и должен обозначаться как M19.0 («первичный артроз других суставов») или M19.1 («посттравматический артроз других суставов»).

Для ОА ПС, как и для других заболеваний данной группы с «нетипичной» локализацией, не разработаны четкие критерии диагностики, поэтому оценка их эпидемиологии затруднена. Согласно данным корейских исследователей Н. Cho и соавт. [11], рентгенологические признаки ОА ПС ( $\geq 2$ -й стадии по Kellgren – Lawrence (K-L)) встречаются у 5% лиц 65 лет и старше (рис. 1). Японские авторы Т. Kobayashi и соавт. [12] отметили более высокую частоту ОА ПС – 17,4%, причем в возрасте старше 65 лет данная патология выявлялась более чем у 20% людей. По данным, приведенным в обзоре F. Silva и соавт. [13], распространенность первичного ОА ПС достигает 16,1–17,4%, вторичного – 1,3–1,5%. Российские данные по эпидемиологии ОА ПС отсутствуют.

Факторами риска ОА ПС являются перенесенные травмы, тяжелая физическая работа, занятия спортом (прежде всего дисциплины, в которых возникает серьезная нагрузка на плечевой пояс, – тяжелая атлетика, силовая гимнастика, волейбол, водное поло и др.), пожилой возраст, сахарный диабет, системные метаболические нарушения [7, 10].

Основным клиническим проявлением ОА ПС является локальная боль, на начальных стадиях возникающая только при нагрузке на плечевой пояс, с усилением в момент начала движения («стартовая боль»). На поздних

стадиях заболевания или на фоне выраженного синовита боль может принимать постоянный характер, сохраняясь в покое и ночью, усиливаясь при попытке лечь на пораженное плечо. Типичным является прогрессирующее нарушение функции; при этом, если на начальных стадиях заболевания в первую очередь страдает ротация (внутренняя и наружная), то при формировании тяжелых структурных изменений сустава снижается объем любых движений – ротации, сгибания, отведения. Нередко пациенты предъявляют жалобы на хруст при движениях в ПС [7, 10, 13, 14].

ОА ПС часто сочетается с тендинитом/энтезитом мышц-ротаторов плеча, развивающимся в рамках импичмент-синдрома (синдрома сдавления ротатора плеча (ССРП)). В этом случае в клинической картине будут присутствовать симптомы, связанные с данной патологией: боли и ограничение подвижности, возникающие при активных движениях в ПС, прежде всего при его отведении.

Как было отмечено выше, общепризнанные диагностические критерии ОА ПС пока не разработаны. Поэтому диагноз этого заболевания может быть установлен при наличии характерной клинической картины («механическая» и «стартовая» боль, прогрессирующее нарушение функции, хруст при движении) и типичных рентгенологических изменений (сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз) [7, 10, 13, 14].

Для определения рентгенологической стадии ОА ПС, помимо классификации K-L, также используют системы Samilson и Prieto (основана на оценке размера остеофитов) и Hamada (основана на оценке ширины акромиально-плечевого пространства) [7, 10, 13, 14].

Для оценки тяжести поражения ПС разработан ряд специальных шкал, таких как DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand), CS (Constant – Murley Score), ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) [15].

Дифференциальную диагностику при ОА ПС следует проводить с ССРП, адгезивным капсулитом, аваскулярным некрозом головки плечевой кости, артритом ПС (нередко отмечается при ревматоидном артрите (РА), спондилоартритах (СпА), подагрическом артрите (ПодА)), новообразованиями и септическими процессами, ОА АКС, патологией шейного отдела позвоночника, фибромиалгией. Ключевое значение для постановки диагноза имеют связь боли с любыми движениями в ПС, причем как активными, так и пассивными, постепенное нарастание функциональных нарушений и характерная картина по данным инструментальных методов [7, 10, 13, 14].

### Остеоартрит акромиально-ключичного сустава

АКС – малоподвижный плоский синовиальный сустав, образованный дистальным концом ключицы и медиальной поверхностью акромиона. Примерно в 30% случаев сустав содержит менископодобный хрящевой диск. АКС стабилизирован акромиально-ключичными связками – передней, верхней, задней и нижней, а также клювовидно-ключичной связкой. Большой объем движений в плечевом поясе создает значительную нагрузку на АКС, определяя возможность его повреждения и дислокации [16].

ОА АКС считается частой причиной развития боли в передней области плеча [17]. Точная эпидемиология этой нозологической формы не определена. Рентгенологические изменения, соответствующие ОА АКС (сужение суставной щели, субхондральный склероз, остеофиты)



**Рис. 2.** Рентгенография правого акромиально-ключичного сустава в косой проекции: сужена щель сустава; остеофиты на нижних краях суставных поверхностей ключицы и акромиального отростка лопатки. Заключение: остеоартрит правого акромиально-ключичного сустава 2-й стадии по Kellgren

выявляются у  $\geq 50\%$  людей пожилого возраста (рис. 2). Причинами ОА могут быть дегенерация внутрисуставного диска, последствия острой травмы или микротравматизации при повторяющейся интенсивной нагрузке, остеолит дистального отдела ключицы, нестабильность сустава, импиджмент-синдром и перенесенный артрит. ОА АКС нередко развивается у спортсменов, занятых тяжелой атлетикой, баскетболистов и пловцов. Однако у пожилых пациентов связь развития ОА АКС с конкретной травмой в большинстве случаев установить не удается [17–19].

Боль при ОА АКС преимущественно локализуется в верхней части плеча, нередко распространяясь на переднебоковую область дельтовидной мышцы и трапециевидную мышцу. Пальпаторно в области АКС определяются локальная болезненность, хруст, иногда деформация и отек. Характерным тестом для диагностики поражения АКС является симптом «перекреста» – возникновение боли при попытке положить руку пораженной стороны на контралатеральное плечо [17–19].

Точным доказательством участия АКС в развитии боли в области плеча является диагностическая внутрисуставная инъекция с введением местного анестетика. Немедленное полное или практически полное ( $\geq 75\%$ ) уменьшение локальной болезненности при активных и пассивных движениях в плечевом поясе будет служить подтверждением патологии АКС [20].

Для оценки тяжести поражения ОА АКС используются шкалы, применяемые при патологии ПС [15].

Дифференциальная диагностика ОА АКС должна проводиться с заболеваниями, характеризующимися болью в области ПС (см. выше).

### Остеоартрит локтевого сустава

ЛС – сложная биомеханическая конструкция, сочетающая три сустава – плечелоктевой, плечелучевой и проксимальный лучелоктевой, – имеющих общую синовиальную оболочку и общую капсулу. Стабилизацию ЛС обеспечивают коллатеральные связки, из которых меди-



**Рис. 3.** Рентгенография левого локтевого сустава в прямой проекции: локтевой сустав согнут; сужена щель плечелучевого сустава; повышена рентгенпрозрачность костной ткани в эпифизах костей; остеофиты на краях суставных поверхностей костей. Заключение: хронический артрит с признаками вторичного остеоартрита левого локтевого сустава 2–3-й стадии по Kellgren

альная представлена тремя пучками — передним, задним и поперечным (связка Купера), а латеральная — четырьмя пучками: латеральной локтевой, лучевой, кольцевой и дополнительной коллатеральной связкой. Мышцы, пересекающие ЛС, представляют собой дополнительный фактор его стабилизации [21].

В нормальных условиях ЛС не является «нагрузочным» и не испытывает значительного механического стресса, поэтому вероятность развития первичного ОА для этого сустава представляется очень низкой. По мнению S. Ravalli и соавт. [22], первичный ОА ЛС (кубартроз) — редкое заболевание, частота которого составляет менее 2% от общего числа случаев ОА (рис. 3).

Однако серьезное повреждение ЛС и регулярная микротравматизация, связанная с профессиональной деятельностью или занятиями спортом, очень часто приводят к развитию посттравматического ОА (ПТОА) этой локализации. Так, переломы проксимальной части локтевой/лучевой кости и их дислокация приводят к возникновению ПТОА у 46–76% пациентов [23–25].

Характерными проявлениями ОА ЛС являются «механическая» и стартовая боль с иррадиацией до уровня плеча и дистально до уровня кисти, хруст и скованность в суставе. В ряде случаев пациенты жалуются на ощущение «выкручивания», «боли в костях». При тяжелых формах ОА также отмечается гипотрофия мышц предплечья, мышечная слабость и ощущение нестабильности. ОА ЛС приводит к прогрессирующему нарушению функции вплоть до формирования полного анкилоза. Поражение связочного аппарата и окружающих мышц может приводить к развитию туннельных синдромов (наиболее часто — синдрома кубитального канала) [23–25].

Рентгенологическая картина ОА ЛС, помимо типичных признаков ОА (сужение суставной щели, субхондральный склероз, остеофиты), нередко включает распространенный кальциоз окружающих мягких тканей [23–25].

Для оценки тяжести ОА ЛС применяется ряд оценочных систем: MEPS (Mayo Elbow Performance Score), DASH и ASES [15, 26].

Дифференциальная диагностика ОА ЛС проводится с переломами, артритами (очень часто вовлекается при РА), поражением околосуставных мягких тканей (латеральный и медиальный эпикондилит), туннельными синдромами [23–25]. Диагноз ОА ЛС ставится при сочетании характерных симптомов (боль, скованность, нарушение функции, хруст) и типичных рентгенологических признаков.

### Остеоартрит голеностопного сустава

Голеностопный сустав (ГСС) испытывает значительные нагрузки: в процессе ходьбы на него переносится вся масса человеческого тела. Этот синовиальный сустав соединяет три кости — большеберцовую, малоберцовую и таранную, — формируя типичный «блок» с максимальной конгруэнтностью суставных поверхностей. ГСС стабилизирован с медиальной стороны мощной дельтовидной связкой, с латеральной — более тонкими передней таранно-малоберцовой, задней таранно-малоберцовой и пяточно-малоберцовой связками. Особенностью ГСС является наличие очень плотного и тонкого хряща (его глубина всего 0,7–1,6 мм, что в 1,5–2 раза меньше, чем в коленном суставе) [27].

Первичный ОА ГСС встречается относительно редко. По данным систематического обзора 18 исследований, проведенного С. Murray и соавт. [28], частота клинически выраженного и рентгенологически подтвержденного ОА ГСС ( $K-L \geq 2$ ) составляет 3,4% (рис. 4).

Значительно чаще практикующим врачам приходится сталкиваться с ПТОА ГСС, который развивается вследствие переломов костей голени или нестабильности сустава, возникающей после разрыва латеральных связок (повреждение дельтовидной связки бывает редко). По статистике артрит ГСС после травм развивается с частотой от 10 до 50%, ПТОА — до 75% случаев [29–31].

Как и при других локализациях ОА, поражение ГСС проявляется «механической» и «стартовой» болью, ощущением скованности, тугоподвижности, отека, крепитации и хруста при движениях. Нередко развивается синовит с деформацией сустава — в этом случае боли могут принимать воспалительный характер, возникая в состоянии покоя и ночью. Достаточно часто (при повреждении связочного аппарата) приходится наблюдать изменение конфигурации ГСС за счет вальгусной или варусной деформации,



**Рис. 4.** Рентгенография голеностопных суставов в прямой проекции: сужены щели голеностопных суставов, больше слева; суставные поверхности ровные; остеофиты на краях суставных поверхностей; субхондральный остеоэсклероз в левом голеностопном суставе. Заключение: остеоартрит голеностопных суставов 2-й стадии справа и 3-й стадии слева по Kellgren

однако во многих случаях типичные клинические и инструментальные признаки ОА ГСС отмечаются у пациентов с нормальной осью нижней конечности [29–31].

Критерии диагноза ОА ГСС не разработаны, поэтому диагностика данного заболевания основывается на анализе клинической картины и данных визуализационных методов – рентгенографии и магнитно-резонансной томографии, – которые позволяют выявить сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз, синовит, отек костного мозга и повреждение хряща.

Для оценки нарушения функции ГСС применяется индекс AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society), SEFAS (Self-reported Foot and Ankle Score), AOS (Ankle Osteoarthritis Scale), FADI (Foot and Ankle Disability Index) и др. [32, 33].

Дифференциальную диагностику ОА ГСС следует проводить с артритом (нередко возникает при РА, СпА, ПодА, саркоидозе), нестабильностью и повреждением связочного аппарата, поражением фхиллова сухожилия и плантарным фасциитом [31].

### Остеоартрит суставов стоп

Суставы стоп испытывают значительную нагрузку, которая может приводить к травматизации с последующим возникновением воспалительных и дегенеративных изменений. Поэтому развитие ОА суставов стоп вполне закономерно, и в серии эпидемиологических исследований было показано, что по частоте он уступает лишь ОА коленного сустава и суставов кистей [9, 34].

Согласно данным методического обзора Е. Roddy и Н.В. Menz [34], частота рентгенологических признаков

ОА суставов стоп ( $K-L \geq 2$ ) варьирует от 6,3% (у жителей африканских стран) до 39% (у жителей Великобритании). В среднем клинически выраженный и подтвержденный при рентгенографии ОА суставов стоп отмечается у 17% лиц старше 50 лет (рис. 5, 6).

Особенности биомеханики стопы определяют преимущественное поражение суставов медиальной части стопы. При этом наиболее часто страдает первый плюснефаланговый сустав (I ПФС) – в 7,9% случаев (в 3,9% и 6,8% соответственно), ладьевидно-клиновидный (в 5,2%) и ладьевидно-таранный (в 5,8%) суставы. С учетом вовлечения разных суставов стопы могут быть выделены два основных фенотипа ОА данной локализации: изолированный ОА I ПФС и полиартикулярная форма [34].

Факторами риска развития ОА стопы являются женский пол, вальгусная деформация I пальца (*hallus valgus*), ношение нефизиологичной обуви (узкие туфли на высоком каблуке), генетическая предрасположенность, пожилой возраст, системные ревматические заболевания [9, 34–36].

Клинические проявления ОА стопы наиболее характерны при поражении I ПФС (*hallux rigidus*). При этом заболевании возникает боль при ходьбе, скованность в I пальце, ограничение движений (прежде всего разгибания); формируется стойкая деформация стопы, представляющая серьезную косметическую и бытовую проблему (сложность подбора обуви). В области I ПФС появляются подкожные бурситы, на подошве – болезненные участки гиперкератоза (натоптыши), склонные к изъязвлению и инфицированию, особенно у пациентов старших возрастных групп с сахарным диабетом и другими коморбидными заболеваниями [34–36].



**Рис. 5.** Рентгенография дистального отдела левой стопы: определяются сужение суставной щели и остеофиты на краях суставных поверхностей в сочетании с вальгусной девиацией (*hallux valgus*) 1-го плюснефалангового сустава. Заключение: остеоартрит 1-го плюснефалангового сустава 3-й стадии по Kellgren



**Рис. 6.** Рентгенография дистального отдела правой стопы: определяются сужение суставная щель и остеофиты на краях суставных поверхностей 1-го плюснефалангового сустава; субхондральный остеоэсклероз и деформация 1-й плюсневой головки (*hallux rigidus*). Заключение: остеоартрит 1-го плюснефалангового сустава 3-й стадии по Kellgren

Диагностика ОА стопы обычно не вызывает сложностей при наличии характерной клинической симптоматики, локальных изменений и соответствующей рентгенологической картины.

Для оценки тяжести ОА I ПФС, помимо рентгенологической классификации K-L, также используется клинично-рентгенологическая классификация Coughlin и Shugras (российский вариант — классификация по С.Ю. Бережному), а также функциональные индексы AOFAS и FFI (функциональный индекс стопы, Foot Function Index) [37–39].

### Лечение остеоартрита «нетипичной» локализации

До настоящего времени общепризнанные рекомендации по лечению ОА ПС, АКС, ЛС, ГСС и суставов стоп не разработаны. Имеется ряд рекомендаций национального уровня, такие как руководство по лечению ОА ПС Американской академии хирургов-ортопедов (AAOS, American Academy of Orthopaedic Surgeons) [40] или терапевтические алгоритмы нескольких рабочих групп по ОА ГСС и суставов стоп [41–43]. Данные рекомендации опираются на отдельные клинические исследования или экстраполируют положения известных международных и национальных руководств по лечению ОА коленного, тазобедренного сустава и суставов кистей.

На первом месте среди терапевтических подходов при ОА «нетипичной» локализации находится системное и локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обеспечивающих кратковременный обезболивающий эффект [40–43]. При назначении НПВП следует учитывать риск развития серьезных нежелательных реакций (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. НПВП следует назначать с учетом факторов риска, с особенной осторожностью — пациентам пожилого возраста с множественной коморбидной патологией.

Большое внимание при лечении ОА любой локализации уделяется локальной инъекционной терапии (ЛИТ). При недостаточном эффекте НПВП, выраженной боли и признаках синовита широко используется ЛИТ глюкокортикоидами (ГК). Этот вид лечения позволяет быстро уменьшить боль и выраженность воспаления [44–48]. Однако продолжительность улучшения после внутрисуставных инъекций ГК обычно составляет не более 4–12 недель, а повторные инъекции этих препаратов могут способствовать прогрессированию ОА за счет увеличения дегенеративных изменений суставного хряща, субхондральной кости и связочного аппарата [49, 50].

Методом ЛИТ с доказанной эффективностью является использование препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК), способных улучшать вязко-эластичные свойства синовиальной жидкости, снижать выраженность воспаления и активность металлопротеиназ, а также стимулировать анаболические процессы в хондроцитах [1]. Недавно F. Familiari и соавт. [51] представили метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) ( $n=1023$ ), в которых оценивалась эффективность ЛИТ ГлК при ОА ПС. Было показано преимущество комбинированного применения ГлК и физиолечения (ФЛ) в сравнении с изолированным ФЛ (размер

эффекта — 4,43;  $p<0,001$ ). ЛИТ ГлК превосходила по эффективности внутрисуставные инъекции ГК ( $p<0,001$ ). При ОА ГСС результаты применения ЛИТ ГлК представляются достаточно спорными. Так, L.D.A. Paget и соавт. [52] провели систематический обзор 7 РКИ, в которых эффект внутрисуставных инъекций ГлК сравнивался с эффектом плацебо, ФЛ и ботулотоксина ( $n=340$ ). Согласно полученным данным, ЛИТ ГлК обеспечивала уменьшение боли и улучшение функции, но не превосходящее действие других активных методов терапии. Неубедительные результаты применения ЛИТ ГлК при ОА ГСС также показывает метаанализ Кокрановского общества (6 РКИ;  $n=240$ ), проведенный A.G. Witteveen и соавт. [53]. Имеются отдельные исследования эффективности ЛИТ ГлК при ОА I ПФС [54,55].

Еще одним направлением ЛИТ при ОА «нетипичной» локализации стало применение аутологичных клеточных препаратов, таких как обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП). Так, имеются отдельные исследования по применению ОТП при ОА ПС [56,57]. S. Laohajaroensombat и соавт. [58] представили систематический обзор и метаанализ 5 исследований, в которых оценивалась эффективность ЛИТ ОТП при ОА ГСС ( $n=184$ ). Согласно полученным данным, применение ОТП обеспечивало статистически значимое уменьшение боли и улучшение функции: стандартизованное различие средних через 12 недель — 2,8 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 3,91÷–2,68;  $p<0,001$ ) и 1,73 (95% ДИ: 1,37–2,09;  $p<0,001$ ) соответственно.

Дискуссионным моментом является назначение при ОА ПС, АКС, ЛС, ГСС и суставов стоп медленнодействующих симптоматических средств (МДСС), таких как хондроитин, глюкозамин, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои. Эти препараты широко используются для лечения ОА коленного и тазобедренного суставов и имеют в этой области серьезную доказательную базу, подтверждающую их симптоматическое и структурно-модифицирующее действие [1]. При ОА иной локализации терапевтический потенциал МДСС не доказан. В мировой литературе нам не удалось найти специально организованных исследований, в которых изучалась эффективность МДСС при данной патологии.

По результатам недавно проведенного в Испании совета экспертов, целесообразность использования МДСС при ОА ПС и ГСС оценивается неоднозначно [59]. Хотя, с нашей точки зрения, учитывая патогенез ОА, механизм действия МДСС и хороший профиль безопасности этих препаратов, их применение при ОА «нетипичной» локализации представляется вполне оправданным.

Заметную роль в лечении ОА ПС, АКС, ЛС, ГСС и суставов стоп играют немедикаментозные подходы — ФЛ, ортезирование, лечебная физкультура и другие методы физической и социальной реабилитации, позволяющие значимо уменьшить боль и улучшить функцию [40–43].

При неэффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение, включающее различные корригирующие операции, артроскопический дебридмент, хондропластику (в т. ч. с применением аутологичного матрикс-индуцированного хондрогенеза (AMIC®, autologous matrix-induced chondrogenesis)) и др., на терминальных стадиях — артротомия или тотальное эндопротезирование суставов [60–65] (табл. 1).

**Таблица 1.** Остеоартрит плечевого, акромиально-ключичного, локтевого, голеностопного суставов и суставов стоп: основные положения

Суставы	Симптоматика	Оценка рентгенологических изменений и функции суставов	Терапевтические подходы	Хирургическое лечение
Плечевой	Прогрессирующая боль, связанная с движением; скованность по утрам или при длительном неподвижном состоянии. Боль ощущается глубоко в суставе и часто локализуется в задней части плеча. Ограничение амплитуды движений во всех плоскостях, хруст, крепитация, щелчки	Сужение суставной щели; нарушение сферичности головки плечевой кости; субхондральный склероз; кистовидная трансформация головки плечевой кости и суставного отростка лопатки; образование краевых остеофитов	Обучение пациентов, НПВП, ЛИТ (ГК, ГлК, ОТП), МДСС, ЛФК, ФЛ	Артроскопический дебридмент сустава; артроскопическая хондропластика; анатомическое и реверсивное эндопротезирование
Акромиально-ключичный	Боль при движении, преимущественно при отведении и приведении; ограничение отведения; выраженная боль при пальпации в области АКС	Сужение суставной щели; субхондральные кисты; остеофиты; субхондральный склероз	Обучение пациентов, НПВП, ЛИТ (ГК, ГлК, ОТП), МДСС, ЛФК, ФЛ	Артроскопическая резекционная артропластика
Локтевой	Боль, слабость и потеря подвижности; боль в конечной точке сгибания или разгибания; боль в покое; раздражение локтевого нерва и нейропатические симптомы	Сужение суставной щели; центральные или краевые остеофиты; субхондральный склероз; возможно образование периартикулярных оссификатов	Обучение пациентов, ортезирование, НПВП, ЛИТ (ГК, ГлК, ОТП), МДСС, ЛФК, ФЛ	Артроскопический дебридмент сустава; тотальное эндопротезирование
Голеностопный	Боль: часто диффузная, острая или тупая, внезапное начало, ночная, уменьшение после движения; утренняя скованность в пределах 30 минут; гипотрофия мышц голени, мышечная слабость; отечность сустава (синовит); деформация сустава (варусная/вальгусная)	Сужение суставной щели; субхондральный склероз; остеофиты; возможно наличие кистовидной перестройки субхондральной кости, деформации (варусной или вальгусной) голеностопного сустава	Обучение пациентов, ортезирование, снижение массы тела, ортезирование, НПВП, ЛИТ (ГК, ГлК, ОТП), МДСС, ЛФК, ФЛ	1. Сустав-сберегающие операции на ранних стадиях: артроскопический дебридмент; артроскопическая хондропластика; удаление остеофитов при переднем или заднем импиджмент-синдроме ГСС; надлодыжечные остеотомии при деформациях ГСС (открыто- и закрытоугольные, шаровидные) 2. На терминальных стадиях: артродез или эндопротезирование ГСС
I плюснефаланговый (hallux rigidus)	Боль при движении (в основном при разгибании); скованность; ограничение движений уменьшается по мере прогрессирования; деформация сустава за счет остеофитов (тыльных, медиальных и латеральных), головки I плюсневой кости и проксимальной фаланги I пальца; возможен синовит I ПФС	Сужение суставной щели; краевые остеофиты различных размеров; субхондральный склероз, кистовидная перестройка субхондральной кости; сопутствующая вальгусная либо варусная деформация I пальца на уровне плюснефалангового сустава (редко)	Обучение пациентов, ортезирование, тейпирование I пальца, НПВП, ЛИТ (ГК, ГлК, ОТП), МДСС, ЛФК, ФЛ	Сустав-сберегающие операции: хейлэктомия; укорачивающая остеотомия I плюсневой кости; остеотомия проксимальной фаланги по Мобергу; хондропластика AMIC; комбинированные способы хирургического лечения На терминальных стадиях: артродез или эндопротезирование I ПФС

**Примечание:** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЛИТ – локальная инъекционная терапия; ГК – глюкокортикоиды; ГлК – гиалуроновая кислота; ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма; МДСС – медленнодействующих симптоматических средств; ЛФК – лечебная физкультура; ФЛ – физиолечение; АКС – акромиально-ключичный сустав; ГСС – голеностопный сустав; AMIC – аутологичный матрикс-индуцированный хондрогенез (autologous matrix-induced chondrogenesis); ПФС – плюснефаланговый сустав

### Заключение

ОА «нетипичной» локализации, при котором отмечается поражение ПС, АКС, ЛС, ГСС, суставов стоп, – серьезная патология, оказывающая значительное негативное влияние на здоровье и трудоспособность пациентов. Факторами риска для данной локализации ОА являются травмы, тяжелый физический труд, нестабильность и деформации суставов, пожилой возраст. Клиническая картина характеризуется болью «механического» и «стартового» характера и прогрессирующим нарушением функции. Лечение данной формы ОА должно носить комплексный характер и включать использование немедикаментозных методов, назначение НПВП, ЛИТ (ГК, ГлК, ОТП). Может обсуждаться применение МДСС как патогенетически обоснованного и безопасного метода лечения.

*Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-0009 (номер государственного задания № 1021062512064-0).*

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология*. 2021;15(5):68-75. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: Treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):68-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75
2. Guan SY, Zheng JX, Sam NB, Xu S, Shuai Z, Pan F. Global burden and risk factors of musculoskeletal disorders among adolescents and young adults in 204 countries and territories, 1990–2019. *Autoimmun Rev*. 2023;22(8):103361. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103361
3. Englund M. Osteoarthritis, part of life or a curable disease? A bird's-eye view. *J Intern Med*. 2023;293(6):681-693. doi: 10.1111/joim.13634
4. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
5. Jiménez G, Cobo-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:63-83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2\_3
6. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(2):222-238. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1
7. Hartnett DA, Milner JD, DeFroda SF. Osteoarthritis in the upper extremity. *Am J Med*. 2023;136(5):415-421. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.01.025
8. Mercier MR, Ratnasamy PP, Yee NS, Hall B, Del Baso C, Athar M, et al. Differential utilization patterns of total ankle arthroplasty vs arthrodesis: A United States National Ambulatory Database analysis. *Foot Ankle Orthop*. 2023;8(4):24730114231218011. doi: 10.1177/24730114231218011
9. Kim JS, Amendola A, Barg A, Baumhauer J, Brodsky JW, Cushman DM, et al. Summary report of the Arthritis Foundation and the American Orthopaedic Foot & Ankle Society's Symposium on targets for osteoarthritis research: Part I: Epidemiology, pathophysiology, and current imaging approaches. *Foot Ankle Orthop*. 2022;7(4):24730114221127011. doi: 10.1177/24730114221127011
10. Iboung T, Simons T, Launonen A, Paavola M. Glenohumeral osteoarthritis: An overview of etiology and diagnostics. *Scand J Surg*. 2021;110(3):441-451. doi: 10.1177/1457496920935018
11. Cho HJ, Morey V, Kang JY, Kim KW, Kim TK. Prevalence and risk factors of spine, shoulder, hand, hip, and knee osteoarthritis in community-dwelling Koreans older than age 65 years. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(10):3307-3314. doi: 10.1007/s11999-015-4450-3
12. Kobayashi T, Takagishi K, Shitara H, Ichinose T, Shimoyama D, Yamamoto A, et al. Prevalence of and risk factors for shoulder osteoarthritis in Japanese middle-aged and elderly populations. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014;23(5):613-619. doi: 10.1016/j.jse.2013.11.031
13. Silva FD, Ramachandran S, Chhabra A. Glenohumeral osteoarthritis: What the surgeon needs from the radiologist. *Skeletal Radiol*. 2023;52(11):2283-2296. doi: 10.1007/s00256-022-04206-2
14. Stanborough RO, Bestic JM, Peterson JJ. Shoulder osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2022;60(4):593-603. doi: 10.1016/j.rcl.2022.03.003
15. Angst F, Schwyzer HK, Aeschlimann A, Simmen BR, Goldhahn J. Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res*. 2011;63(11):174-188. doi: 10.1002/acr.20630
16. Farrell TP, Zoga A. Acromioclavicular joint: What to look for. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2020;28(2):269-283. doi: 10.1016/j.mric.2019.12.009
17. Precerutti M, Formica M, Bonardi M, Peroni C, Calciati F. Acromioclavicular osteoarthritis and shoulder pain: A review of the role of ultrasonography. *J Ultrasound*. 2020;23(3):317-325. doi: 10.1007/s40477-020-00498-z
18. Menge TJ, Boykin RE, Bushnell BD, Byram IR. Acromioclavicular osteoarthritis: A common cause of shoulder pain. *South Med J*. 2014;107(5):324-329. doi: 10.1097/SMJ.000000000000101
19. Mall NA, Foley E, Chalmers PN, Cole BJ, Romeo AA, Bach BR Jr. Degenerative joint disease of the acromioclavicular joint: A review. *Am J Sports Med*. 2013;41(11):2684-2692. doi: 10.1177/0363546513485359
20. Tallia AF, Cardone DA. Diagnostic and therapeutic injection of the shoulder region. *Am Fam Physician*. 2003;67(6):1271-1278.
21. Karbach LE, Elfar J. Elbow instability: Anatomy, biomechanics, diagnostic maneuvers, and testing. *J Hand Surg Am*. 2017;42(2):118-126. doi: 10.1016/j.jhsa.2016.11.025
22. Ravalli S, Pulici C, Binetti S, Aglieco A, Vecchio M, Musumeci G. An overview of the pathogenesis and treatment of elbow osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019;4(2):30. doi: 10.3390/jfmk4020030
23. Hejnik A, Vanhees M, van den Ende K, van den Bekerom MP, van Riet RP, Van Dijk CN, et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the elbow. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(7):2313-2318. doi: 10.1007/s00167-015-3518-7
24. Chammam M. Post-traumatic osteoarthritis of the elbow. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014;100(1):15-24. doi: 10.1016/j.otsr.2013.11.004
25. Macken AA, Prkic A, Kodde IF, Lans J, Chen NC, Eygendaal D. Global trends in indications for total elbow arthroplasty: A systematic review of national registries. *EFORT Open Rev*. 2020;5(4):215-220. doi: 10.1302/2058-5241.5.190036
26. Cusick MC, Bonnaig NS, Azar FM, Mauck BM, Smith RA, Throckmorton TW. Accuracy and reliability of the Mayo Elbow Performance Score. *J Hand Surg Am*. 2014;39(6):1146-1150. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.01.041
27. Frank RM, Hsu AR, Gross CE, Walton DM, Lee S. Open and arthroscopic surgical anatomy of the ankle. *Anat Res Int*. 2013;2013:182650. doi: 10.1155/2013/182650
28. Murray C, Marshall M, Rathod T, Bowen CJ, Menz HB, Roddy E. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: A systematic review and cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193662. doi: 10.1371/journal.pone.0193662
29. Ewalefo SO, Dombrowski M, Hirase T, Rocha JL, Weaver M, Kline A, et al. Management of posttraumatic ankle arthritis: Literature review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):546-557. doi: 10.1007/s12178-018-9525-9
30. Khlopas H, Khlopas A, Samuel LT, Ohliger E, Sultan AA, Chughtai M, et al. Current concepts in osteoarthritis of the ankle: Review. *Surg Technol Int*. 2019;35:280-294.
31. Kiely PDW, Lloyd ME. Ankle arthritis – An important signpost in rheumatologic practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):23-33. doi: 10.1093/rheumatology/keaa531
32. Ortega-Avila AB, Cervera-Garvi P, Morales-Asencio JM, Les-cure Y, Delacroix S, Cöster MC, et al. Transcultural adaptation and validation of the Spanish-French versions of the Self-reported Foot and Ankle Score (SEFAS). *Disabil Rehabil*. 2022;44(12):2896-2901. doi: 10.1080/09638288.2020.1849428
33. Shazadeh Safavi P, Janney C, Jupiter D, Kunzler D, Bui R, Panchbhavi VK. A systematic review of the outcome evaluation tools for the foot and ankle. *Foot Ankle Spec*. 2019;12(5):461-470. doi: 10.1177/1938640018803747

34. Roddy E, Menz HB. Foot osteoarthritis: Latest evidence and developments. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(4):91-103. doi: 10.1177/1759720X17753337
35. Lam A, Chan JJ, Surace MF, Vulcano E. Hallux rigidus: How do I approach it? *World J Orthop.* 2017;8(5):364-371. doi: 10.5312/wjo.v8.i5.364
36. Iagnocco A, Rizzo C, Gattamelata A, Vavala C, Ceccarelli F, Cravotto E, et al. Osteoarthritis of the foot: A review of the current state of knowledge. *Med Ultrason.* 2013;15(1):35-40. doi: 10.11152/mu.2013.2066.151.ai1ofr2
37. Ibrahim T, Beiri A, Azzabi M, Best AJ, Taylor GJ, Menon DK. Reliability and validity of the subjective component of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society clinical rating scales. *J Foot Ankle Surg.* 2007;46(2):65-74. doi: 10.1053/j.jfas.2006.12.002
38. Schneider W, Jurenitsch S. Normative data for the American Orthopedic Foot and Ankle Society ankle-hindfoot, midfoot, hallux and lesser toes clinical rating system. *Int Orthop.* 2016;40(2):301-306. doi: 10.1007/s00264-015-3066-2
39. Venditto T, Tognolo L, Rizzo RS, Iannuccelli C, Di Sante L, Trevisan M, et al. 17-Italian Foot Function Index with numerical rating scale: development, reliability, and validity of a modified version of the original Foot Function Index. *Foot (Edinb).* 2015;25(1):12-18. doi: 10.1016/j.foot.2014.09.004
40. Khazzam MS, Pearl ML. AAOS clinical practice guideline: Management of glenohumeral joint osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(19):790-794. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00405
41. Tejero S, Prada-Chamorro E, González-Martín D, García-Guirao A, Galhoum A, Valderrabano V, et al. Conservative treatment of ankle osteoarthritis. *J Clin Med.* 2021;10(19):4561. doi: 10.3390/jcm10194561
42. Bloch B, Srinivasan S, Mangwani J. Current concepts in the management of ankle osteoarthritis: A systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(5):932-939. doi: 10.1053/j.jfas.2014.12.042
43. Paterson KL, Gates L. Clinical assessment and management of foot and ankle osteoarthritis: A review of current evidence and focus on pharmacological treatment. *Drugs Aging.* 2019;36(3):203-211. doi: 10.1007/s40266-019-00639-y
44. Shankar DS, Mojica ES, Colasanti CA, Blaeser AM, Ortega PF, Gonzalez-Lomas G, et al. Factors impacting time to total shoulder arthroplasty among patients with primary glenohumeral osteoarthritis and rotator cuff arthropathy managed conservatively with corticosteroid injections. *Clin Shoulder Elb.* 2023;26(1):32-40. doi: 10.5397/cise.2022.01130
45. Jacob AK, Sallay PI. Therapeutic efficacy of corticosteroid injections in the acromioclavicular joint. *Biomed Sci Instrum.* 1997; 34:380-385.
46. Kurta I, Datar S, Dove M, Rahmatalla A, Wynn-Jones C, Maffulli N. The short term effects of a single corticosteroid injection on the range of motion of the shoulder in patients with isolated acromioclavicular joint arthropathy. *Acta Orthop Belg.* 2005;71(6):656-661.
47. Cardone DA, Tallia AF. Diagnostic and therapeutic injection of the elbow region. *Am Fam Physician.* 2002;66(11):2097-2100.
48. de Cesar Netto C, da Fonseca LF, Simeone Nascimento F, O'Daley AE, Tan EW, Dein EJ, et al. Diagnostic and therapeutic injections of the foot and ankle – An overview. *Foot Ankle Surg.* 2018;24(2):99-106. doi: 10.1016/j.fas.2017.02.001
49. Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, Uson J, Naredo E, O'Neill TW, Doherty M, et al. Efficacy and safety of intra-articular therapies in rheumatic and musculoskeletal diseases: An overview of systematic reviews. *RMD Open.* 2021;7(2):e001658. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001658
50. Ayub S, Kaur J, Hui M, Espahbodi S, Hall M, Doherty M, Zhang W. Efficacy and safety of multiple intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1629-1639. doi: 10.1093/rheumatology/keaa808
51. Familiari F, Ammendolia A, Rupp MC, Russo R, Pujia A, Montalcini T, et al. Efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid in patients with glenohumeral joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Res.* 2023;41(11):2345-2358. doi: 10.1002/jor.25648
52. Paget LDA, Mokkenstorm MJ, Tol JL, Kerkhoffs GMMJ, Reurink G. What is the efficacy of intra-articular injections in the treatment of ankle osteoarthritis? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2023;481(9):1813-1824. doi: 10.1097/CORR.0000000000002624
53. Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD010643. doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2
54. Galois L, Coillard JY, Porterie J, Melac-Ducamp S, Conrozier T. Open-label pilot study of a single intra-articular injection of manitol-modified cross-linked hyaluronic acid (HANOX-M-XL) for the treatment of the first metatarsophalangeal osteoarthritis (hallux rigidus): The REPAR trial. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2022;15:11795441211055882. doi: 10.1177/11795441211055882
55. Munteanu SE, Zammit GV, Menz HB, Landorf KB, Handley CJ, Elzarka A, et al. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: A randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1838-1841. doi: 10.1136/ard.2011.153049
56. Rossi LA, Piuze NS, Shapiro SA. Glenohumeral osteoarthritis: The role for orthobiologic therapies: Platelet-rich plasma and cell therapies. *JBJS Rev.* 2020;8(2):e0075. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00075
57. Kirschner JS, Cheng J, Creighton A, Santiago K, Hurwitz N, Dundas M, et al. Efficacy of ultrasound-guided glenohumeral joint injections of leukocyte-poor platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of glenohumeral osteoarthritis: A randomized, double-blind controlled trial. *Clin J Sport Med.* 2022;32(6):558-566. doi: 10.1097/JSM.0000000000001029
58. Laohajaroensombat S, Prusmetikul S, Rattanasiri S, Thakkinstian A, Woratanarat P. Platelet-rich plasma injection for the treatment of ankle osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):373. doi: 10.1186/s13018-023-03828-z
59. Monfort J, Carné X, Abarca B, Giménez S, Romera M, Möller I, et al. Experts document about an adequate utilization of SYSA-DOAs in controversial clinical situations. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021;17(10):595-600. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.009
60. Sochacki KR, Jack RA 2nd, Hirase T, McCulloch PC, Lintner DM, Liberman SR, et al. Arthroscopic debridement for primary degenerative osteoarthritis of the elbow leads to significant improvement in range of motion and clinical outcomes: A systematic review. *Arthroscopy.* 2017;33(12):2255-2262. doi: 10.1016/j.arthro.2017.08.247
61. Нурмухаметов МР. Принципы хирургического лечения больных с остеоартритом I плюснефалангового сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):363-372. [Nurmukhametov MR. Principles of surgical treatment in patients with osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):363-372 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-363-372
62. Twomey-Kozak J, Hurley E, Levin J, Anakwenze O, Klifto C. Technological innovations in shoulder replacement: Current concepts and the future of robotics in total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2023;1058-2746(23)00417-2. doi: 10.1016/j.jse.2023.04.022
63. Watts AC, Hamoodi Z, McDaid C, Hewitt C. Elbow arthroplasty research methods, outcome domains, and instruments used in clinical outcome studies: A scoping review. *Bone Joint J.*

- 2022;104-B(10):1148-1155. doi: 10.1302/0301-620X.104B10-BJJ-2022-0570.R1
64. Barg A, Wimmer MD, Wiewiorski M, Wirtz DC, Pagenstert GI, Valderrabano V. Total ankle replacement. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(11):177-184. doi: 10.3238/arztebl.2015.0177
65. de Bot RTAL, Veldman HD, Eurlings R, Stevens J, Hermus JPS, Witlox AM. Metallic hemiarthroplasty or arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint as treatment for hallux rigidus: A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg*. 2022;28(2):139-152. doi: 10.1016/j.fas.2021.03.004

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
**Нестеренко В.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>  
**Бялик В.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>  
**Смирнов А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>  
**Лила А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>



## Земфира Садуллаевна Алекберова (18.02.1932 – 21.12.2023)

21 февраля 2023 г. после непродолжительной болезни на 92-м году жизни скончалась доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Дагестана Земфира Садуллаевна Алекберова, проработавшая в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой почти 50 лет.

Земфира Садуллаевна родилась в семье врачей. С детских лет она поняла профессию врача и ее сущность — быть полезной и приносить пользу людям.

Земфира Садуллаевна окончила Дагестанский медицинский институт в 1955 году, а затем клиническую ординатуру и аспирантуру Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. В 1963 году она успешно защитила кандидатскую диссертацию по теме «Липиды крови и влияние на них стероидной терапии при некоторых коллагеновых заболеваниях». С 1964 по 1970 год она работала ассистентом кафедры Дагестанского медицинского института. В 1970 году Земфира Садуллаевна поступила в докторантуру Института ревматологии РАМН и в 1974 году успешно защитила докторскую диссертацию по теме «К вирусной этиологии системной красной волчанки». Научный консультантом диссертации З.С. Алекберовой были академики Валентина Александровна Насонов и вирусолог Виктор Михайлович Жданов.

С 1974 года Земфира Садуллаевна работала в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: сначала старшим научным сотрудником Института ревматологии РАМН, а с 1981 года — руководителем отделения иммунопатологии, которое в 1988 году было переименовано в отделение ревматокринологии, а в 2000 году — в отделение системных ревматических заболеваний.

Земфиру Садуллаевну отличало умение видеть новое, актуальные и перспективные направления в науке. Во многом благодаря ее энергии, научному предвидению, незаурядной организаторской способности в отечественную ревматологию и смежные дисциплины вошли и получили дальнейшее развитие проблемы нарушения транспорта липидов, роли вирусов в этиологии аутоиммунных нарушений, полового диморфизма ревматических заболеваний, эндокринных нарушений при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, работы по системной красной волчанке с поздним началом. В 1985 году она инициировала и в течении многих лет руководила исследова-

ниями, касающиеся проблемы антифосфолипидного синдрома в России. Под ее руководством начато изучение клинко-генетических особенностей болезни Бехчета. Она организует научную командировку в Дагестан для изучения особенностей болезни Бехчета в регионе. Профессор З.С. Алекберова успешно представляла российскую ревматологию и за рубежом. Ее доклады получили признание на международных конгрессах, конференциях. Земфира Садуллаевна совместно с академиком В.А. Насоновой была инициатором международных сотрудничеств с ревматологами Финляндии и Польши. Результаты совместных исследований были опубликованы в советских и зарубежных журналах.

Профессор З.С. Алекберова — автор более 300 печатных работ, в том числе монографий и изобретений. Под ее руководством выполнены 23 кандидатских и 4 докторских диссертации.

Земфиру Садуллаевну знали и ценили не только ревматологи всей страны как ученого, педагога, друга, но и врачи других специальностей. Ее авторитет как крупного ученого, великолепного клинициста, мудрого педагога был бесспорен. Большое внимание она уделяла воспитанию и подготовке кадров ревматологов.

Администрация и коллектив ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Ассоциация ревматологов России, редакция журнала «Научно-практическая ревматология» выражают искренние соболезнования ее родным и близким. Светлая память о Земфире Садуллаевне будет вечно жить в сердцах ее родных, коллег и учеников.

Выдающиеся качества Земфиры Садуллаевны лучше всего характеризуют ее стихотворение, написанное в конце 2010 года:

Грядет 2011-й год!  
Растет младое поколение,  
Но собираясь в мир иной  
Ты оглянись и оцени,  
Как жизнь прошла?  
И вдруг поймешь,  
Что было все не зря:  
Есть дети, внуки,  
Есть ученики — достойные ученые-врачи.

И предков помнить — это важно,  
В них иногда себя ты узнаешь.  
А пожелать хочу Вам:  
Дружбы, понимания и  
Прощения, коль было что не так;  
В семье — достатка и любви,  
Увидеть светлые улыбки деток  
И их успех в столь жизни непростой  
И каждому из Вас желаю быть:  
— любимыми  
— желанными  
— без зависти и лжи творить свои дела  
— не обижать, быть добрыми и  
это все со временем вернется к Вам сполна.  
Успешно жизнь пройти не всем дано,  
Но быть достойным в этом мире может каждый!

## План мероприятий, проводимых Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» при поддержке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, на 2024 год

Ориентировочная дата	Мероприятие	Место проведения
22–23 марта	Нестеровские чтения	Москва <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>
18 апреля	Салиховские чтения	Казань <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>
16–18 мая	Конгресс ревматологов, посвященный 60-летию Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»	Москва <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>
12–13 сентября	X Форум ревматологов Дальневосточного федерального округа	Хабаровск <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>
27–28 сентября	V Форум ревматологов Сибирского федерального округа	Екатеринбург <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>
04–05 октября	I Форум ревматологов Южного федерального округа	Владикавказ <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>
17–18 октября	Дни ревматологии в Санкт-Петербурге	Санкт-Петербург <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>
20–21 декабря	Общероссийская конференция «Насоновские чтения»	Москва <a href="http://rheumatolog.ru">http://rheumatolog.ru</a>

## План мероприятий, проводимых ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при поддержке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», на 2024 год

Даты проведения	Мероприятие
07–08 февраля	Ежегодная школа «Педиатрическая ревматология»
21–23 марта	XXIII Всероссийская научно-практическая школа ревматологов имени академика В.А. Насоновой
07–08 июня	Школа молодых ученых
19–21 сентября	IV Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»
21–23 ноября	Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

## План мероприятий, проводимых Евразийской лигой ревматологов (LEAR)

Даты проведения	Мероприятие	Место проведения
26–27 апреля	Симпозиум APLAR в рамках Казахского Конгресса ревматологов	Алматы, Казахстан
6–7 сентября	Евразийский Конгресс ревматологов	Иссык-Кульская область, Кыргызстан
Октябрь	Школа LEAR	Минск

Президент АРР  
Академик РАН Е.Л. Насонов

